UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931 N° 59

PHÉNOMÈNES APPORTÉS
PAR
L'IRRADIATION
SUR LES
TISSUS CUTANÉS ET LA GLANDE GÉNITALE DU LAPIN
EN
FONCTION DU MODE D'APPLICATION DU RAYONNEMENT
ET DE
L'ÉTAT BIOLOGIQUE DE L'ANIMAL

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 1931
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Pharmacie)

par

Grégoire ZABLOCKI
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

MM. A. SARTORY, *PROFESSEUR, PRÉSIDENT*
F. JADIN, *PROFESSEUR* } *JUGES*
GUNSETT, *CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ DE MÉDECINE* } *JUGES*

STRASBOURG
IMPRIMERIE DES DERNIÈRES NOUVELLES DE STRASBOURG
1931

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931 N° 59

PHÉNOMÈNES APPORTÉS

PAR

L'IRRADIATION

SUR LES

TISSUS CUTANÉS ET LA GLANDE GÉNITALE DU LAPIN

EN

FONCTION DU MODE D'APPLICATION DU RAYONNEMENT

ET DE

L'ÉTAT BIOLOGIQUE DE L'ANIMAL

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 1931
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Pharmacie)

par

Grégoire ZABLOCKI
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

MM. A. SARTORY, *PROFESSEUR, PRÉSIDENT*
F. JADIN, *PROFESSEUR*
GUNSETT, *CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ DE MÉDECINE*
} *JUGES*

STRASBOURG
IMPRIMERIE DES DERNIÈRES NOUVELLES DE STRASBOURG
1931

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. JADIN, *Doyen*, O ❋, Ω I, ⚕
A. SARTORY, *Assesseur*, C. ❋, Ω I, O ⚕
CUVIER, *Secrétaire*.

PROFESSEURS

MM	JADIN, O ❋, Ω I, ⚕	Pharmacie chimique.
	A. SARTORY, C. ❋, Ω I, ⚕ O,	Bactériologie.
	LAVIALLE, Ω I, ⚕	Botanique.
	LABORDE, ❋, Ω I	Chimie organique
	VOLMAR, Ω I	Analyse chimique.
	LOBSTEIN, ❋, ⚕, Ω I	Matière médicale.
	GUILLAUME, ❋, ⚕, Ω.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR HONORAIRE

M. BRÆMER, ❋, Ω I, O, ⚕

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	LABORDE, ❋, Ω I	Chimie biologique.
	GUILLAUME, ❋, ⚕, Ω	Zoologie.
	VOLMAR, Ω I	Chimie minérale.
	LOBSTEIN, ❋, ⚕, Ω I.....	Hydrologie et Hygiène.
	BRÆMER, ❋, Ω I, O ⚕	Législation et Déontologie
	LAPP, A. Ω	Physique.
	COLLARD, I Ω, ⚕	Toxicologie.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	LAPP, A. Ω	Chimie pharmaceutique.
	COLLARD, I ⚕, Ω.....	Chimie et Physique.
	BOHN.....	Histoire naturelle.
	R. SARTORY	Bactériologie et Parasitologie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0006

INTRODUCTION

Il est aujourd'hui un fait définitivement acquis, que le traitement au moyen des rayons X ou des rayons Gamma constitue une thérapeutique non spécifique résultant d'une action directe du rayonnement sur les cellules de l'organisme. Si un traitement des tumeurs en général doit aboutir à une guérison ou à une amélioration, il est évident que ce but est d'autant plus facilement accessible que la différence de la sensibilité entre les cellules de néoformation et celles des tissus normaux est plus importante. Dans ce cas la dose cancéricide est atteinte au moment où les tissus sains n'ont subi qu'une faible altération encore reversible. Une thérapeutique au moyen des rayons vis-à-vis des tumeurs possédant une différence faible de sensibilisation en comparaison avec le tissu normal n'est seulement possible que lorsqu'on arrive à augmenter électivement l'influence biologique des rayons sur les tumeurs à détruire.

REGAUD exprime ce fait dans les termes suivants: «Quand on parle sans autre spécification de l'écart thérapeutique des radiosensibilités, on a généralement en vue l'intervalle compris entre la dose de rayonnement qui détermine la stérilisation du cancer et la dose qui détermine la lésion grave des tissus conjonctifs et vasculaires.

La radiothérapie élective des cancers a son champ d'action dans les intervalles complexes qui séparent des seuils différents de radiosensibilité ou des radiosensibilités limites. La dose au delà de laquelle les tissus nourriciers généraux sont mis « en puissance de radionécrose » ne doit pas être atteinte».

Il serait par conséquent très important de savoir élargir l'intervalle thérapeutique des radiosensibilités et depuis longtemps cette idée occupe les chercheurs. Théoriquement la solution de ce problème peut être cherchée dans l'accroissement de la radiorésistance des tissus généraux, dans l'accroissement de la radiosensibilité des tissus néoplasiques, et enfin dans la transformation des rayonnements dans l'intimité des tissus et même des cellules.

Des essais et des recherches multiples se basant sur l'une ou sur l'autre de ces trois modalités ont déjà été faits dans ce but.

L'introduction des particules de métaux lourds tels que le cuivre (Wintz), le plomb (Blair Bell, Borrel), le sélénium (Auler) dans les tumeurs a été essayée afin d'augmenter l'efficacité par la production d'un rayonnement secondaire. L'école de Werner a expérimenté longtemps l'action sensibilisante des produits lipidiques.

D'autre part, certains auteurs, se basant sur les observations de Schwartz, ont eu recours à l'influence des facteurs physiques. On a ainsi sensibilisé par la chaleur appliquée au préalable, par diathermie, par introduction de substances photochimiques.

Les chercheurs qui ont attaqué le problème par la voie opposée, c'est-à-dire, qui ont voulu augmenter la radiorésistance des tissus normaux se sont adressés à l'effet protecteur résultant de la compression et de l'abaissement de température des éléments sains. Jolly et Regaud ont constaté l'accroissement de la radiorésistance par suite de la ligature temporaire des vaisseaux de l'organe à irradier.

Mais toutes ces méthodes n'ont pas donné, jusqu'à présent, les résultats que leurs investigateurs avaient espérés, car suivant les termes de Regaud: «Comment dans ces effets dissocier les tissus généraux du tissu néoplasique et empêcher l'action uniforme du procédé de radiodésensibilisation ou de radiosensibilisation sur tous les éléments cellulaires de la région traitée. La solution est réservée à l'avenir».

Cependant dans les dernières années la radiothérapie élective semble avoir fait une grand pas en avant. D'un côté on sait depuis les expériences classiques de Krœnig et Friedrich que l'action biologique des rayons diminue sur la peau, toutes autres conditions restant identiques, si on applique la même dose d'irradiation non pas en une seule séance, mais par plusieurs fractionnements avec intervalle de 24 heures. Pour les tissus cutanés il se produit par conséquent une dégradation de l'effet biologique par l'espacement du traitement, comme si les fractions de dose ne se totalisaient pas intégralement.

De l'autre côté on peut opposer à ce phénomène d'affaiblissement vis-à-vis de la peau, par le fractionnement des doses, les résultats d'expériences plus récentes effectuées principalement sur les épithéliums séminaux par des auteurs tels que Regaud, Ferroux, Schinz, Slotopolsky, etc.

Ces auteurs on pu démontrer qu'il est impossible d'obtenir par une irradiation unique la stérilisation complète des testicules de lapin ou autres mammifères, à moins de déterminer des lésions graves du tissu cutané et des téguments. Par contre, par le fractionnement et l'étalement convenable de la dose, ils obtenaient la stérilisation définitive de l'épithélium séminal bien avant l'apparition d'une radionécrose de la peau.

On note donc ici une divergence dans le comportement vis-à-vis du facteur temps de deux complexes tissulaires d'animaux

supérieurs exposés aux Rayons X ou aux Rayons Gamma, autrement dit« une absence frappante de parallélisme entre les effets de la dose massive et ceux de la dose fractionnée sur la peau et le testicule chez le même animal.»

Cette disposition exceptionnelle de l'épithélium séminal et en général de tout tissu capable de renouvellement continu ou d'un accroissement illimité est d'autant plus surprenante que chez les êtres unicellulaires et chez les plantes on n'a jamais pu démontrer un fait analogue. Bien au contraire en 1929 Madame LALLEMAND dans un Travail bien documenté expérimentant sur des végétaux dans les conditions les plus variées a pu émettre la loi suivante :

1° L'étalement de la dose des Rayons X, dans le temps, a pour effet de diminuer l'intensité de la réaction biologique.

2° Le fractionnement de la dose des Rayons X produit chez les plantes en voie d'évolution un effet lésant moindre que la même dose donnée en une seule fois.

Monsieur le Docteur GUNSETT, Directeur du Centre de lutte anti-cancéreuse nous ayant rendu attentif à ces divergences, il nous a tout d'abord semblé intéressant de revérifier, toutes autres conditions étant les mêmes, l'action de Rayons X appliqués d'une part par dose massive et unique, d'autre part au moyen de la même dose fractionnée et étalée sur la peau et les testicules de lapins.

Étant donné l'augmentation de la tolérance de la peau et du tissu conjonctif normal vis-à-vis des Rayons X appliqués par fractionnement et étalement résultant d'une accumulation incomplète des rayonnements, d'après les recherches de l'école de REGAUD, nous avons pensé qu'il serait très intéressant, dans le cas où nos expériences s'accorderaient avec cette manière de voir, de rechercher le rapport de tolérance des tissus tégumentaires vis-à-vis des différents modes d'irradiation.

A ces deux objectifs que nous avions convoités sous les suggestions du Docteur GUNSETT, il est venu se joindre un troisième. En effet, en 1928 notre cher Maître, Monsieur le Professeur SARTORY et son école ont pu constater, lors de l'expérimentation d'un extrait cutané obtenu par plasmolyse au moyen de chlorure de sodium et rendu soluble seulement dans le suc intestinal par précipitation au moyen de l'acide sulfogaïacolique, un effet protecteur dû à l'ingestion de cet extrait de peau exercé sur les animaux de laboratoire vis-à-vis de poisons protoplasmiques et de Rayons X. Il nous a semblé intéressant de rechercher si l'action protectrice envisagée s'exerçait sur l'organisation générale de l'animal ou si elle produisait une action spécifique sur l'un ou l'autre tissu exposé au rayonnement. S'agit-il dans ce phénomène protecteur d'une action uniforme de radiodésensibilisation s'exerçant sur tous les éléments cellulaires ou sommes-nous en pré-

sence d'une protection partielle n'intéressant que le tissu cutané? Troisième hypothèse : Avons-nous affaire à des phénomènes résultant d'un effet indirect émanant de l'irradiation?

Ce sont ces questions que Monsieur le Professeur SARTORY nous a posées. Nous verrons, en parcourant ces lignes, comment nous avons essayé d'élucider la complexité de ces problèmes.

Notre travail se divise en trois parties :

Dans la première, après avoir donné quelques notions sur l'histologie des testicules, nous avons passé très rapidement en revue les résultats que certains expérimentateurs ont obtenu ou cru obtenir sur les organes génitaux mâles après les avoir soumis à l'action des Rayons X et aussi ceux consécutifs aux diverses tentatives entreprises dans le but de rechercher l'influence des Rayons X sur l'organisme tout entier.

Dans la seconde partie nous publions nos recherches personnelles en consacrant un chapitre à l'exposé de nos techniques, en envisageant ensuite l'effet de la Rœntgenisation de la peau, des testicules de lapins et de cobayes. Dans ces recherches nous avons comparé par la suite les résultats obtenus au moyen d'irradiations massives et de mêmes doses appliquées par fractionnement, ceci sur des animaux exposés à des conditions normales et d'autre part sur des animaux soumis au régime lipoïdogénétique dû à l'ingestion d'extrait cutané.

Dans notre troisième partie nous donnons un ensemble des constatations antérieures aux nôtres et nous formulons nos conclusions expérimentalement établies applicables à la thérapeutique.

Ce travail a été exécuté dans le laboratoire de Bactériologie et de Cryptogamie de la Faculté de Pharmacie de STRASBOURG. Que Monsieur le Professeur A. SARTORY nous permette de le remercier bien vivement et très sincèrement de l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé. Nous le prions d'agréer notre bien vive reconnaissance pour sa bienveillance.

Nous adressons également l'expression de notre gratitude à Monsieur le Professeur JADIN, Doyen de la Faculté de Pharmacie de STRASBOURG, ainsi qu'à Monsieur le Professeur GUNSETT qui ont accepté aimablement de faire partie de notre Jury de Thèse.

C'est dans les laboratoires du Centre de Lutte anti-cancéreuse des Hospices Civils de Strasbourg, dirigé par le Docteur GUNSETT que furent pratiquées les irradiations nécessaires pour mener à bien notre travail. Nous prions le Docteur GUNSETT ainsi que tous ses collaborateurs de bien vouloir agréer tous nos remerciements pour les directives précieuses qu'ils nous ont prodiguées.

Notre gratitude va aussi à Monsieur le Professeur Bouin de la Faculté de Médecine de *Strasbourg* qui a bien voulu contrôler nos résultats au point de vue histologique.

Exprimons aussi notre sincère reconnaissance à Monsieur Scheitlin, Chimiste-biologiste à *Bâle*, qui a très aimablement préparé et mis à notre disposition les extraits de peau dont nous avons fait usage.

Qeu Monsieur René Sartory, Chef des Travaux et Monsieur Jacques Meyer, Assistant au Laboratoire de Bactériologie soient remerciés vivement pour l'aimable et amicale contribution apportée à ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Structure histologique du testicule normal

Pour la bonne compréhension de notre travail, nous avons jugé indispensable de donner ici quelques notions d'histologie testiculaire essentielles correspondant aux conceptions scientifiques actuelles.

Le testicule de mammifère est une glande sécrétrice de spermatozoïdes; si l'on y ajoute l'appareil déférent et la série des glandes annexes il constitue l'appareil reproducteur mâle. L'organe testiculaire est constitué essentiellement par des canalicules séminaux dans lesquels se forment les spermatozoïdes. Ainsi l'unité histologique du testicule est représentée par le tube séminal.

L'albuginée qui entoure le testicule est constituée par une couche fibreuse qui par un cloisonnement centripète partage le testicule en plusieurs logettes. Les cloisons formées convergent toutes au niveau d'une masse fibreuse qui est appelée le corps d'HIGHMORE. Des lobes renfermant les tubes séminaux se trouvent ainsi délimités. Dans l'intérieur de ces canalicules (tubes séminaux) on trouve un tissu conjonctif richement vascularisé, contenant des cellules spéciales dites cellules interstitielles; l'ensemble de toutes ces cellules constitue la glande interstitielle ayant pour fonction la sécrétion interne testiculaire. Les cellules interstitielles du testicule ont fait l'objet de nombreux et importants travaux en ce qui concerne l'action des Rayons X qui ont été entrepris notamment par REGAUD (1), BOUIN et ANCEL (2) et SERBAN BRATIANI (3). De ces recherches on peut conclure que l'action des Rayons X est peu prononcée sur ces éléments glandulaires.

Chaque tube séminal comprend une enveloppe conjonctive et un épithélium séminal. Il renferme d'une part une masse fondamentale, sorte de syncytium constitué par du protoplasme sans limite distincte, pourvu de nombreux noyaux. Ceux-ci, dits

noyaux de Sertoli, sont disposés à la périphérie de la membrane d'enveloppe des canalicules; leur protoplasme indivis occupe toute la hauteur de l'épithélium, englobant toutes les cellules séminales et comblant tous les espaces qui les séparent. C'est le syncytium séminal ou syncytium de Sertoli, formant les cellules nourricières dans lesquelles évolueront les éléments séminaux. Le syncytium de Sertoli est en outre le siège d'une sécrétion très abondante de substance lipoïdique (Regaud) (4); il possède d'actives propriétés physiologiques : d'une part *propriétés élaboratrices* qui font de lui le milieu spécial nourricier des éléments séminaux, d'autre part, *propriétés phagocytaires* et *digestives* vis-à-vis des résidus de la spermatogénèse, lobes résiduels ou éléments séminaux anormaux par exemple.

Les cellules de la lignées séminale naissent dans ce syncytium séminal et y subissent leur évolution vers la maturité. A l'inverse des cellules interstitielles, les éléments séminaux sont très sensibles aux Rayons X. Pour cette raison elles retiendront toute notre attention.

Les cellules séminales présentent de nombreux stades évolutifs, formant des types histologiques bien caractérisés et chaque type occupe une place déterminée dans l'espace existant entre la membrane basale du tube séminifère et la lumière du canalicule. L'ensemble des transformations par lesquelles passe une cellule souche pour devenir un spermatozoïde constitue la lignée spermatique. La figure 1 représente le processus spermatogénétique.

Les spermatogonies constituent les éléments souches de la lignée spermatique : leur forme est sphérique ou polyédrique par pression réciproque. D'après les propriétés de la chromatine de leur noyau, elles se divisent en deux types différents : les plus jeunes spermatogonies ont une chromatine d'apparence poussiéreuse; on les appelle : *spermatogonies poussiéreuses* ou *spermatogonies souches*. Elles sont disposées contre la membrane du canalicule parmi les noyaux de Sertoli. Chacune de ces spermatogonies donne par division deux cellules, dont l'une reste semblable à la cellule-mère ayant pour but de perpétuer la souche, l'autre, abandonnant la fonction multiplicatrice, aboutit à un type différencié stérile. La chromatine du noyau de cette dernière cellule se condense, se transforme en croutelles, d'où son nom de *spermatogonie croûtelleuse*. A un moment donné son volume augmente par accroissement du cytoplasme et surtout du noyau. Elle se divise ensuite en deux cellules semblables entre elles qui ont reçu le nom de *spermatocytes*. Cette phase est désignée sous le terme de période d'accroissement. La période comprise entre la formation des spermatogonies souches et l'apparition des spermatocytes porte le nom de période germinative.

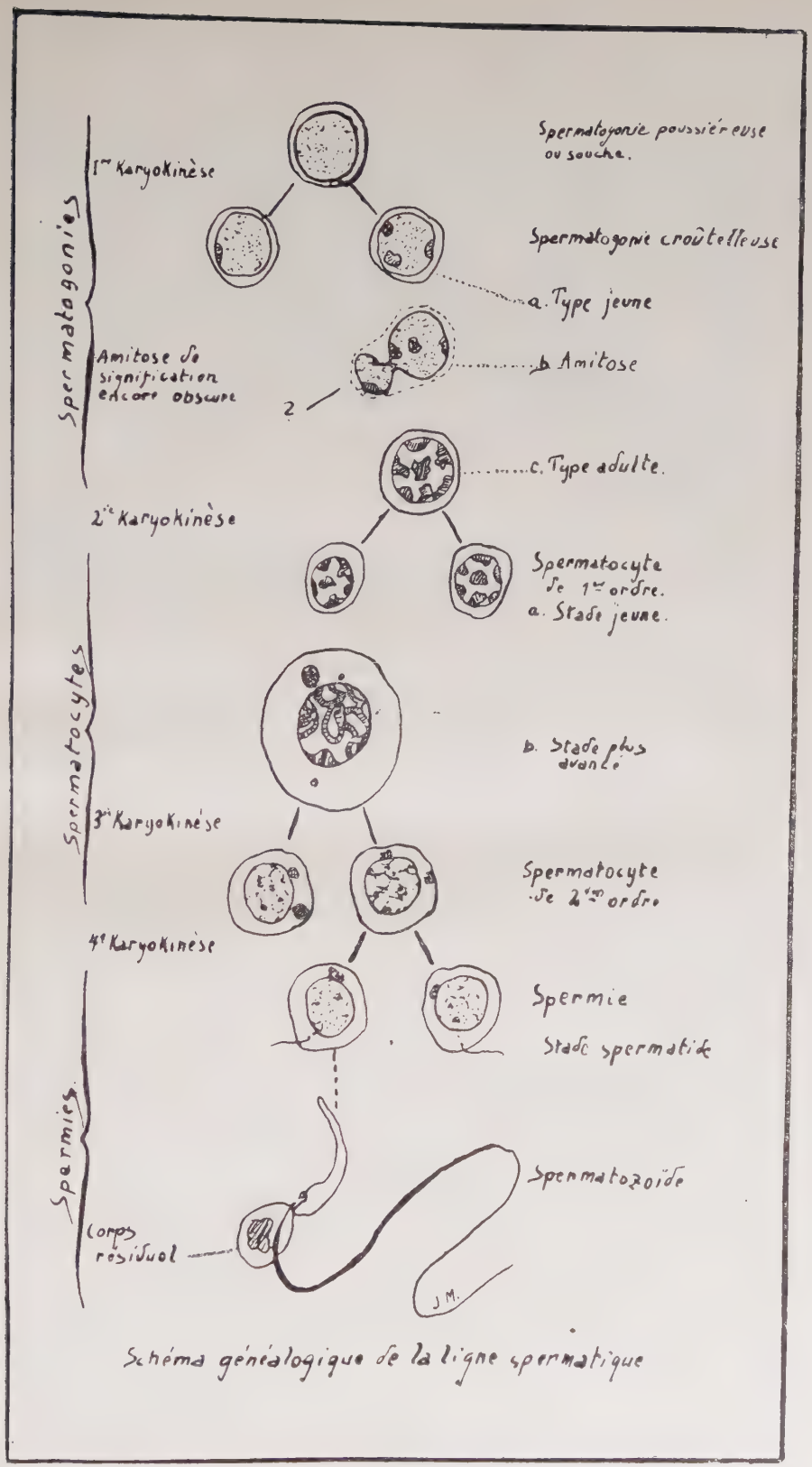


Schéma généalogique de la ligne spermatique

Fig. 1. Schéma montrant le processus spermatogénétique d'après REGAUD.

Les jeunes spermatocytes qui ont ainsi pris naissance sont les « *spermatocytes de premier ordre* »; au début ils ont une taille très réduite et peu à peu ils acquièrent un volume beaucoup plus important et forment alors une couche spéciale. Leur maturité coïncide avec l'apparition d'une mitose caractérisée par sa netteté histologique montrant les premiers indices de cytodièrèse (Bouin) (5). Par suite de cette évolution histologique les spermatocytes se divisent alors à leur tour et donnent chacun naissance à deux cellules semblables dits spermatocytes de deuxième ordre ou cellules d'Ebner ou encore *préspermatides* etc.... Ces éléments ont une vie très courte et se divisent à leur tour presque immédiatement après leur naissance. Il est par conséquent très difficile de les mettre en évidence dans les préparations histologiques (A. Policard) (6).

Ces spermatocytes de deuxième ordre, en se divisant, donnent naissance à deux cellules filles que l'on appelle *spermatides*. Cette phase de la lignée séminale est appelée la période de maturation. Les spermatides subissent les métamorphoses qui les amèneront à l'état ultime de *spermatozoïdes* sans intervention d'aucune nouvelle division.

La lignée séminale complète est donc constituée par les stades suivants : Spermatogonie poussiéreuse; Spermatogonie croûtelleuse; Spermatocyte de premier ordre; Spermatocyte de deuxième ordre; Spermatides; Spermatozoïdes, comprenant la période germinative et la période de maturation.

Pendant toute cette évolution et principalement au cours des métamorphoses de la spermatide en spermatozoïde, les éléments sexués utilisent une grande quantité de substance nourricière qui leur est fournie par des cellules spécialement adaptées à ce rôle et que l'on appelle pour cette raison *cellules nourricières*, déjà décrites au cours de ce chapitre.

CHAPITRE II

Recherches antérieures aux nôtres, ayant trait à l'action des Rayons X sur les testicules

ALBERT-SCHÖNBERG (7) a étudié le premier l'action des Rayons X sur les testicules. Cet auteur, après avoir irradié des cobayes et des lapins dans la région abdominale, accoupla ces animaux à des femelles n'ayant pas subi l'irradiation; il lui fut alors possible de cette façon de s'assurer, si les animaux traités avaient perdu ou conservé leur fertilité.

Nous nous permettons de reproduire ici le passage essentiel du compte rendu de ses expériences : « Si on soumet pendant un certain temps à l'action d'un rayonnement intense des Rayons X des lapins et des cobayes mâles, on constate que ces animaux perdent le pouvoir de féconder la femelle, sans que l'on puisse dire toutefois, si ce phénomène est passager ou durable. La santé des animaux exposés n'est pas altérée; ils conservent en outre la faculté de copulation et l'instinct sexuel tout comme les animaux sains ».

Cette stérilité est causée par une altération biologique: la nécrospermie, aboutissant plus tard à l'azoospermie définitive. La technique employée par l'auteur était la suivante : 3 ou 4 lapins ou cobayes mâles ont été enfermés dans une caisse dont la paroi inférieure était remplacée par de la toile; la caisse était fixée sur un support en fer; le tube de GUNDELACH, source de rayonnement était disposé en-dessous de cette caisse, de telle sorte que l'anticathode était tournée vers le haut. La distance du tube à la paroi abdominale des animaux était de 17 centimètres. Le tube est actionné par un inducteur de 60 cm., muni d'un interrupteur à mercure fonctionnant lentement; les rayons en résultant sont demi-mous. L'auteur a effectué une série d'expériences en variant le nombre des séances et le temps d'exposition. Les durées totales étaient soit de 196 minutes, soit 867 minutes, soit 1.218, soit 5.552 minutes, etc....

De cette façon ces expériences manquent évidemment de précision, l'auteur n'ayant fait intervenir comme facteur de mesure que le temps d'exposition et la durée des périodes de repos. Toute mesure ionométrique manque; d'autre part, les animaux n'étant

pas immobilisés et les testicules n'étant pas maintenus dans les bourses, la localisation de l'application des Rayons n'est pas prise en considération.

Toutefois les résultats obtenus semblent bien démontrer que les testicules exposés aux Rayons X pendant un temps déterminé sont rendus stériles par azoospermie pour une période imprécise; cependant la faculté de copulation et l'instinct sexuel ne sont pas abolis.

Peu de temps après ces constatations expérimentales furent complétées pour la première fois par des examens anatomo-histologiques, c'est Frieben (8) qui constata chez des animaux irradiés par Schönberg une réduction à la moitié ou aux deux tiers du volume normal des testicules. Ces données histologiques par contre sont des plus incomplètes et très brèves. Aussi existe-t-il une divergence entre les vues de Frieben et celles de Schönberg même, celui-ci affirmant que l'apparence macroscopique des testicules d'animaux irradiés ne se distinguait pas de celle des normaux.

En 1904 Seldin (9) réalisa une série d'expériences sur les cobayes dans le but de stériliser les testicules et de déterminer le temps nécessaire pour obtenir ce résultat. Cet auteur indique au cours de son travail que le tissu interstitiel du testicule n'est pas sensible à l'action des Rayons X, de même que les spermatozoïdes demeurés dans l'épididyme; par contre l'auteur n'indique aucune mesure exacte du rayonnement employé.

En janvier 1905 Buschke et Schmidt (10) ont effectué des recherches en vue de déterminer l'action des rayons X sur les glandes : au cours de leurs travaux ils parvinrent également à atrophier les testicules de lapin. Les auteurs donnent le rapport suivant : « Nous nous sommes servis au commencement de nos expériences de cobayes et de lapins, puis, plus tard, exclusivement de lapins. Les testicules extraits de la cavité abdominale par pression furent fixés avec leur tunique sous la peau, à l'aide de quelques fils de soie modérement serrés empêchant ainsi les glandes de retourner dans l'abdomen. En outre on a placé un tampon au-dessus de la symphise, afin de prévenir les accidents traumatiques et les conséquences qui auraient pu en résulter. Un seul testicule fut exposé aux Rayons; l'autre servit de témoin. Neuf animaux moururent dans les deux premières semaines après l'irradiation et leurs organes génitaux ne montrèrent aucun changement macroscopique ou microscopique. Cinq animaux exposés trois fois aux Rayons X avec des intervalles de repos de 4 jours succombèrent au bout de 1 mois : leurs testicules ne présentèrent rien d'anormal. Quatre animaux irradiés pendant 1 heure moururent dans la quatrième et cinquième semaine après ce traitement sans qu'on ait pu constater une modification dans le testicule.

Seize animaux exposés aux rayons pendant un temps dépassant une heure présentèrent après 8 semaines des testicules pro-

fondément modifiés : 8 lapins avaient des testicules d'un tiers plus petits que les témoins; huit autres possédaient des glandes sexuelles réduites à la moitié ou aux deux tiers de la dimension normale et l'organe était d'autant plus petit que la période de repos après la dernière séance avait été plus longue : dans ces seize cas où le testicule présentait une atrophie très marquée, l'épididyme était toujours intact, la peau n'avait subi aucune modification de nature éruptive ou de transformation épidermique. Dans tous les autres cas on observa une alopécie légère avec atrophie de la peau. Les auteurs concluent par conséquent que l'on peut produire une lésion de l'épithélium séminal sans toucher la peau; d'autre part ils déclarent que malgré les lésions testiculaires considérables, on trouve des spermatozoïdes vivants dans l'epididyme. Les auteurs distinguent trois degrés dans la gravité des lésions au point de vue histologique. Le premier stade est caractérisé par de légères lésions du testicule; ici une partie des tubes séminaux a subi une dégénérescence, mais les cellules de Sertoli sont indemnes et l'épididyme ainsi que les spermatozoïdes qui y sont contenus sont sains. Le deuxième degré nous fait voir des lésions plus avancées du testicule : la plus grande partie des cellules de l'épithélium séminal est détruite; la couche des cellules de Sertoli est conservée et dans quelques cas on trouve encore des spermatozoïdes mobiles dans l'épididyme; les auteurs remarquent encore des vacuoles dans le protoplasme par l'examen microscopique et des débris cellulaires tombés dans la lumière des vaisseaux, ressemblant aux incrustations calcaires; le tissu interstitiel est indemne. Le troisième degré nous donne de grandes lésions du testicule : une altération profonde est à remarquer aussi bien dans les épithéliums des tubes droits de l'épididyme que « dans les cellules de Sertoli ».

Telles sont les constatations de Buschke et Schmidt et on peut considérer ces travaux comme constituant une première étape dans l'étude des réactions opérées par les Rayons X sur la glande sexuelle mâle. En effet, malgré l'imperfection de leur technique et l'absence d'une mesure rigoureuse, ces auteurs ont prévu des phénomènes, qui se sont vérifiés par la suite.

Presque en même temps Villemin (11) en France entreprit une série d'expériences sur des cobayes afin d'étudier l'action des Rayons X sur la glande interstitielle. Cet auteur conclut que ce tissu n'est pas sensible à l'action des rayons X, malgré l'augmentation de volume observée dans quelques cas. Les animaux ont conservé toute leur activité génitale. Ces observations sont en parfait accord avec les constatations des auteurs allemands.

De ces travaux il ressort une première conculsion :

Les Rayons X réalisent une dissociation entre les deux tissus du testicule : d'une part ils détruisent l'épithélium ; d'autre part ils respectent la glande interstitielle.

Dans la suite de ses travaux Villemin (11) attire l'attention des chercheurs sur la persistance des spermatogonies et la régénération possible des cellules séminales longtemps encore après l'irradiation.

Mais sans aucun doute les plus beaux travaux sur cette question sont ceux de Bergonié et Tribondeau (12) beaucoup plus importants et plus précis que les précédents par suite des données quantitatives sur le dosage des Rayons; les travaux furent exécutés au moyen de rats blancs, animaux à testicules volumineux, à spermatogénèse bien connue et d'une structure histologique classique.

Les auteurs en arrivent aux conclusions suivantes :

Les testicules suffisamment irradiés subissent toujours des altérations macroscopiques résultant de l'atrophie et de la fonte d'un nombre variable de tubes séminipares. Les lésions ne deviennent apparentes qu'après une période de latence de 3 à 4 semaines après la fin de l'irradiation. La quantité de tubes séminaux détruits a été mesuré par des numérations au moyen de coupes transversales et le nombre de ces éléments détruits augmente avec la quantité des Rayons émis. La partie de l'épithélium séminal qui résiste à l'irradiation devient aspermatogène et les cellules de Sertoli, plus ou moins modifiées, plongent alors dans un protoplasme syncytial filamenteux. L'atrophie des tubes séminipares provoque l'augmentation des espaces intertubulaires et conditionne une hypertrophie du tissu interstitiel. Les Rayons X n'ont aucune action sur les spermatozoïdes mûrs, lesquels conservent leur mobilité et leur aspect normal même après une irradiation intense. Un certain nombre de tubes séminipares résistent partiellement aux Rayons X, dont l'action est insuffisante pour tuer toutes les spermatogonies, mais assez forte pour arrêter leur activité néoproductrice. Après une interruption plus ou moins longue de la spermatogénèse, l'épithélium séminal peut alors dans ces conditions se restaurer. Ces phénomènes ont été obtenus par une irradiation de 45 minutes avec une distance de l'anticathode à l'animal égale à 15 cm.

Les auteurs admettent qu'il est possible de stériliser complètement le testicule par les Rayons X sans qu'il y ait aucune lesion de la peau et des tissus de l'animal.

De nouvelles expériences sur le testicule furent reprises en se servant du rat blanc par Regaud et Blanc (13). Les résultats de ces recherches sont extrêmement concluants ; elles ont été faites avec la précision radiologique nécessaire et contrôlées par des examens histologiques rigoureux.

Ces auteurs ne croient pas que l'action des Rayons X soit d'une aussi grande simplicité que les chercheurs antérieurs l'admettaient :

Les lésions produites dans un testicule ne sont pas homogènes, c'est-à-dire semblables dans toute l'étendue de l'organe. L'intensité d'action des Rayons décroît rapidement, surtout à cause de leur absorption, à mesure qu'augmente la distance du point considéré à l'anticathode : d'où résulte la production des zones de lésions à gravité décroissante.

On peut stériliser complètement et définitivement un testicule de rat en plusieurs fois ou même en une seule fois sans produire de lésions de la peau ou en produisant seulement une légère réaction cutanée.

La destruction des spermatogonies souches provoque une stérilisation définitive : ces éléments souches sont très sensibles même dans les cas d'irradiation modérée. Les Rayons X les tuent ou arrêtent temporairement leur multiplication suivant l'intensité de l'irradiation. La mort des spermatogonies entraîne la stérilité définitive. L'arrêt dans leur modification produit seulement une interruption plus ou moins longue dans la succession des lignées.

A l'irradiation modérée les spermatocytes de premier ordre sont très résistants, c'est dans leur stade le plus jeune qu'ils sont sensibles aux Rayons X. Les spermatocytes de deuxième ordre sont aussi résistants, mais l'irradiation détermine sur leur caryokinèse de nombreuses anomalies portant surtout sur la répartition des chromosomes.

Les spermatides même dans leur stade jeune ne sont pas tuées par les Rayons X, mais elles présentent de nombreuses monstruosités nucléaires imputables aux anomalies produites dans les caryokinèses des cellules d'Ebner.

Les cellules séminales qui résistent à une irradiation légère peuvent être détruites par une irradiation très intense.

Le syncytium nourricier est aussi exposé à l'action des Rayons X et il ne jouit pas de l'immunité vis-à-vis des Rayons X.

Les cellules séminales détruites par les Rayons sont digérées dans l'épithélium séminal même, sans aucune intervention des leucocytes.

La destruction des spermatogonies et l'arrêt dans leur multiplication sont suivis du dépeuplement progressif de l'épithélium séminal.

Si les spermatogonies ne sont pas détruites, mais simplement arrêtées dans leur évolution, un repeuplement progressif commence à partir de la quatrième et de la cinquième semaine. Ce processus est comparable à celui de la préspermatogénèse normale de l'animal impubère.

Quant à la glande interstitielle, Blanc confirme les résultats obtenus par ses prédécesseurs, c'est-à-dire qu'elle n'est pas lésée

par une dose modérée de Rayons X, mais il ne croit pas à l'augmentation de la glande interstitielle par suite de la résorption des canalicules aspermatogènes, tout en faisant cependant des réserves sur ce point.

L'épididyme et les spermatozoïdes qui y sont contenus restent intacts.

D'autre part, REGAUD et DUBREUIL (14) ont exposé des testicules de lapin à une légère irradiation et ont ainsi pu constater que l'activité génitale était conservée et même excitée; par contre, malgré la conservation de la motilité des spermatozoïdes la fonction fécondatrice se trouvait abolie. Les auteurs font en même temps remarquer que la Rœntgenisation légère, tout en déterminant la stérilité du lapin, ne cause aucune radiodermite superficielle ou passagère.

En poursuivant leurs études les mêmes chercheurs ont pu constater une sensibilité plus grande des testicules vis-à-vis des Rayons X chez le rat que chez le lapin. Ils attribuent ce fait à l'épaisseur plus grande des tissus interposés entre la surface de l'épiderme et les canalicules séminaux du lapin et à l'épaisseur du testicule lui-même. Ceux-ci conservent leur ardeur génitale et les auteurs admettent même une augmentation de celle-ci.

Aucune lésion n'a été relevée, lors de ces expériences, dans l'épididyme.

Ce fait a éte élucidé par des recherches approfondies de BOUIN et ANCEL (2) qui concluent que c'est la glande interstitielle, glande à sécrétion interne qui est l'agent de conservation de l'activité génitale et des caractères sexuels. Ses tissus n'étant pas détruits par l'action des Rayons X et conservant après une irradiation toute leur intégrité morphologique et fonctionnelle, il est naturel qu'il ne se produise rien d'anormal du côté des caractères sexuels et de l'activité génitale chez les individus possesseurs de testicules rœntgenisés.

Cette manière de voir a été confirmée par BENOIT (15) qui expérimenta sur le testicule du coq. On sait que la crête constitue un témoin précis de l'action hormogénique du testicule. En se basant sur ce fait biologique, l'auteur conclut que la disparition totale et définitive des cellules séminales provoquée par les Rayons X chez un jeune poulet n'a pas empêché la croissance conditionnée de la crête. Ce caractère sexuel s'est développé sous l'influence hormonique des testicules mais ces derniers ne contenant que des cellules interstitielles et des cellules de SERTOLI, on ne peut imputer la conservation de l'activité génitale qu'à la glande interstitielle.

En 1909 et 1911 REGAUD et NOGIER (16) font connaître leurs recherches sur la sensibilité aux Rayons X du testicule de chat.

Ils concluent que la stérilisation définitive du testicule du chat est beaucoup plus difficile à obtenir que chez le rat. Toutefois il est possible de stériliser complètement cette glande sans léser les téguments cutanés. Certaines cellules radiorésistantes, considérées en premier lieu comme des spermatogonies souches, ont été désignées ensuite sous le terme de cellules oviformes, étant donnée l'impossibilité dans laquelle elles se trouvent de reproduire la lignée spermatique. Les mêmes auteurs eurent recours ensuite aux organes génitaux mâles du chien et du bélier. Ils purent vérifier leurs constatations antérieures faites sur les autres mammifères en ce qui concerne l'existence des cellules oviformes réfractaires à l'irradiation et privées de toute évolution mitotique.

Regaud étudiant la radiosensibilité des différents éléments de la lignée séminale conclut que les cellules nourricières (cellules de Sertoli) sont également sensibles aux Rayons X, contrairement à l'opinion des chercheurs antérieurs. Leur radiosensibilité est cependant bien moindre que celle des spermatogonies et des spermatocytes jeunes, mais elle est plus grande que celle des spermatocytes âgés et des spermatides.

Au moment où les cellules de Sertoli en arrivent à leur maximum d'activité (conjugaison avec des faisceaux de spermies pour former les spermatophores) leur radiosensibilité atteint son maximum, tandis qu'au stade de repos ou en état d'activité faible la radiorésistance est plus prononcée

En comparant l'action des Rayons X à celle du Radium sur le testicule du bélier, Regaud (16) conclut que les Rayons X convenablement filtrés ont les mêmes propriétés que les Rayons Gamma.

Des travaux très importants concernant l'action des Rayons X sur le testicule de lapin ont été ensuite effectués par Schinz et Slotopolsky (17). Les auteurs concluent que la régénération de l'épithélium séminal est en rapport avec l'existence des cellules de Sertoli. Si, par l'irradiation une destruction partielle de ces éléments a été seulement réalisée et que leur pouvoir potentiel a été respecté, on assiste par la suite à une régénération des spermatogonies et ainsi le mouvement spermatogénétique se réinstalle et la repopulation du testicule s'effectue. Si par contre les cellules de Sertoli ont été détruites par une irradiation forte et ont perdu ainsi toute leur activité potentielle, la dégénérescence de l'épithélium séminal devient définitive.

Contrairement à cette opinion on admettait autrefois que la repopulation du testicule n'était possible que dans le cas où un certain nombre de spermatogonies poussièreuses avaient échappé à l'action destructrice des Rayons X et avaient retrouvé leur faculté germinative après une période latente.

En continuant leurs expériences sur le testicule de lapin les mêmes auteurs ont comparé l'efficacité d'une dose massive de

Rayons X, administrée en une seule fois, avec la même dose donnée en plusieurs fractionnements espacés, toutes autres conditions étant les mêmes.

Ils en sont arrivés aux constatations suivantes : le fractionnement espacé d'une dose de Rayons X aboutit à une action beaucoup plus considérable sur le testicule que l'administration de la même dose en une seule fois. Dans ces expériences les auteurs sont parvenus à obtenir la stérilisation complète et définitive de la glande sexuelle mâle. Des travaux entrepris dans la même voie par Ferroux et Regaud (18) ont confirmé les résultats des auteurs étrangers, prouvant l'efficacité plus grande sur l'épithélium séminal d'une irradiation administrée à doses fractionnées et à intervalles convenables échelonnés sur une période déterminée.

En recherchant d'autre part la possibilité de stériliser le testicule du lapin adulte par une dose massive de Rayons X sans produire de lésions graves de la peau, Regaud et Ferroux (19) ont pu constater qu'en opérant dans leurs conditions expérimentales, il a été impossible, sans déterminer une lésion grave de la peau et du rectum, d'obtenir en une seule irradiation la stérilisation complète des testicules de lapin.

Peu de temps après, les mêmes auteurs reprennent la question de la différence d'action entre les doses massives et les doses fractionnées. Ils trouvent une absence frappante de parallélisme entre les effets de la dose massive et ceux de la dose fractionnée produits d'une part sur la peau, d'autre part sur le testicule chez le même animal. L'effet produit sur la peau au moyen d'une irradiation à doses fractionnées et espacées est moindre que celui produit sur l'épithélium séminal. En considérant le tissu cutané, le fractionnement apporte une perte d'efficacité, tandis que si l'on envisage la glande sexuelle, aucune perte d'efficacité ne se produit par les modifications ayant trait au facteur temps; il est même probable que l'efficacité du rayonnement se trouve renforcée.

Comme on peut s'en rendre compte, ces travaux de l'école de Schinz d'un côté et Regaud de l'autre attribuent l'apparition des radiolésions et des phénomènes de stérilité en résultant, à la radiosensibilité plus prononcée des spermatogonies souches et des jeunes spermatocytes.

A cette manière de voir s'opposent les vues de Sylvia B. Wigoder (20) qui, dans un travail très récent, constate que l'action des rayons mous est beaucoup plus destructrice pour le testicule que les rayons durs, que d'autre part la dose stérilisante varie considérablement suivant les différents types d'animaux mis en expérience. Mais ce qui est le plus curieux dans les conclusions de cet auteur, c'est la constatation de la plus grande radiorésistance vis-à-vis de l'irradiation des spermatogonies et d'autre part de la plus grande radiosensibilité des spermatocytes. La stérilisation de l'épithélium séminal est caractérisée d'après Wigoder par la disparition des

cellules de la lignée spermatique et l'apparition de cellules atypiques, l'accroissement du synctium nourricier et l'hypertrophie de la glande interstitielle.

On voit donc dans tout l'ensemble des travaux que nous venons de citer une discordance très caractérisée; les uns attribuent la stérilisation de la glande sexuelle mâle uniquement à la radiosensibilité des spermatogonies souches et des spermatocytes de premier ordre; les autres tel que Schinz et son école admettent ces faits, mais font entrer en ligne de compte pour l'obtention d'une stérilisation définitive les cellules de Sertoli. Enfin l'opinion d'un troisième groupe de chercheurs se refuse à admettre les théories précédentes; ils font intervenir, pour produire la disparition de la lignée spermatique, les spermatocytes.

Un autre désaccord vient encore diviser les savants radiothérapeutes : en effet Ferroux et Regaud déclarent : « Des auteurs soutiennent que l'efficacité des Rayons X et des Rayons Gamma sur les tissus des animaux supérieurs et sur les tissus des néoplasmes malins est plus grande, si la dose est administrée en une seule fois et en un temps court. L'un de nous, au contraire, a dit que l'efficacité de l'irradiation sur un tissu normal (l'épithélium séminal) et sur un tissu cancéreux (epithélioma pavimenteux stratifié à évolution épidermoïde) est accrue, si la dose est donnée soit par irradiation continue pendant un temps assez long, soit par fractions administrées à intervalles convenables et dans un certain temps. »

Il semble aujourd'hui prouvé d'une façon décisive par les expériences de Regaud et de son école qu'il est impossible d'obtenir par une irradiation unique la stérilisation complète de testicules de mammifères à moins de déterminer des radiolésions graves et souvent mortelles des téguments. Le seuil de lésions graves du tissu cutané est, d'après Regaud, compris pour une dose massive entre 4.000 et 4.400 unités R. Solomon. Ce seuil monte par contre par administration d'une dose fractionnée étalée sur environ deux semaines à 6.200 unités R. On peut même dépasser encore cette dose, si on étale davantage le fractionnement.

Par conséquent, en ce qui concerne les téguments, les résultats de Regaud sont en plein accord avec les résultats de Krœnig et Friedrich (21) qui ont démontré que l'érythème de la peau suivi de pigmentation est d'autant plus intense, toutes autres conditions restant les mêmes, que la durée du traitement est plus courte.

Mais dans ces expériences nouvelles, l'école de Regaud affirme qu'au contraire le seuil de stérilisation de l'épithélium séminal ne s'élève pas parallèlement à celui de la radionécrose cutanée : il se maintient aux environs de 5.000 unités R., si cette dose est fractionnée en quatre ou cinq parts égales et administrée au cours

de 4 à 9 jours. Si l'étalement est porté de 15 à 33 jours, les auteurs croient avoir observé une légère augmentation seulement du seuil de stérilisation au-dessus de 5.000 R.

Il serait ainsi possible, par un fractionnement et un étalement convenable de la dose des Rayons, de créer entre le tégument cutané et un tissu capable de renouvellement continu tel que l'épithélium séminal, un intervalle de radiosensibilité utilisable dans la thérapeutique. Le seuil de la radionécrose cutanée a ainsi pu être élevé de 50 pour 100 environ par un traitement fractionné, tandis que le seuil de stérilisation d'un tissu à accroissement continuel s'est par la même technique maintenu à son niveau antérieur.

Telle serait la conclusion importante résultant de ces expériences et on se rend facilement compte de la portée de cette découverte récente pour la radiothérapie, étant donnée la possibilité d'élargissement l'intervalle thérapeutique des radiosensibilités entre un tissu néoplasique et des tissus généraux en profitant uniquement de leur comportement divergent vis-à-vis du facteur temps. Ce résultat est donc obtenu sans modifier artificiellement la constitution des tissus, ni l'indice de nutrition de l'animal, soit par d'autres facteurs physiques, soit chimiquement.

Comme nous l'avons déjà mentionné dans l'introduction de ce travail, nous allons essayer au cours de nos expériences d'élucider cette différence de comportement entre tissu cutané et tissu séminal, sans aucune préparation artificielle préalable, vis-à-vis des Rayons X appliqués d'une part par doses massives, uniques et courtes et d'autre part par doses fractionnées, étalées et espacées. La diminution de l'effet biologique d'un traitement Rœntgenologique appliqué par espacement sur la peau et sur le tissu conjonctif normal, comme si les fractionnements de dose ne se totalisaient pas intégralement, a pour conséquence une augmentation de la tolérance en comparaison avec une irradiation intense et unitaire. La détermination de ce rapport de tolérance nous paraît avoir une grande valeur pour la radiothérapie pratique et nous aurons l'occasion de revenir sur cette question par la suite lorsque nous essayerons de tirer des conclusions de nos recherches.

Nous avons fixé notre attention, d'autre part, sur la puissance d'attaque des Rayons X vis-à-vis des différents éléments cellulaires de la lignée spermatique et nous espérons apporter une contribution définitive sur cette question afin de fixer l'échelle de radiosensibilité des divers groupes spermatogénétiques et les modalités nécessaires pour l'obtention d'une stérilité passagère ou définitive.

CHAPITRE III

Essais entrepris avant nos recherches, pour augmenter ou pour diminuer la radiosensibilité des tissus vivants par une préparation préalable en faisant appel à des facteurs modificateurs physiques ou chimiques.

Dans un but thérapeutique on s'est efforcé depuis longtemps de réduire artificiellement la radiosensibilité des tissus normaux ou d'accroître celle des tissus pathologiques. Un grand nombre de travaux faits dans ce sens n'ont cependant pas fait avancer de beaucoup les méthodes curatives utilisables dans la pratique.

C'est SCHWARTZ (22) le premier qui put constater que la radiosensibilité d'un tissu est en rapport avec la circulation sanguine et avec les échanges nutritifs de ce tissu; un tissu anémique est en effet moins sensible vis-à-vis de l'irradiation qu'un tissu pléthorique; ainsi SCHWARTZ a réussi par compression de la peau au moyen de minces plaques en bois garnies de caoutchouc à protéger le tissu cutané contre l'action des Rayons X. La dose de l'irradiation employée était cependant suffisante pour produire une forte radiodermite.

Se basant sur ces faits on a essayé en Allemagne de rendre les tissus vivants, devant être irradiés, plus sensibles aux Rayons X par une augmentation de l'afflux sanguin. Dans ce but on a eu recours à la chaleur, sachant que la hausse de température produit dans un tissu une augmentation de la circulation sanguine et sensibilise par conséquent ce tissu à l'irradiation. BERND et CHRIST MULLER (23) ont essayé d'appliquer la diathermie dans ce domaine. Celle-ci doit précéder l'emploi des Rayons X. De cette façon la circulation sanguine est augmentée dans l'organe interne et profond, et le rend plus sensible aux Rayons X.

BEHRING et MEYER (24) ont entrepris les mêmes expériences sur les testicules de lapin; ils ont constaté que l'action des Rayons X sur un tissu devient plus profonde en combinant l'irradiation à la diathermie.

HAHN (25), ROHTE (26), WICHMANN (27) etc. ... ont essayé de provoquer la sensibilisation des tissus par introduction de substances photochimiques, mais ils n'ont pas obtenu de résultats possitifs.

WERNER (28) a réussi par injection intra- et paratumorale d'Enzytol (borate de choline) à obtenir une contraction, un ramollissement et parfois même une rapide disparition de la tumeur.

Mais une injection du produit dilué rend en même temps tout le corps sensible à l'action des Rayons X et produit ainsi des érythèmes. Pour cette raison cette méthode n'a pas pu rentrer dans la pratique courante, malgré l'utilité que le chercheur allemand semblait pouvoir en tirer.

D'autre part Bürstenbinder (29), envisageant le problème dans le même ordre d'idées veut que le cancer soit dû à une fermentation lactique. D'après lui la cellule cancéreuse ne produirait pas par elle-même d'acide lactique; la fermentation lactique serait le résultat d'une disfonction des organes digestifs, notamment du foie et du pancréas par suite d'une glycolyse et d'une fermentation. Le ferment a besoin pour cela de substances albuminoïdes qu'il emprunte au noyau cellulaire; il provoque ainsi la dégénérescence de la cellule normale et la transforme en cellule cancéreuse. La thérapeutique générale doit par conséquent supprimer la cause initiale du mal, la disfonction du foie, tandis que la thérapeutique locale ou spéciale neutralisera ou détruira le ferment et éliminera l'acide lactique déjà formé. On a recours à cet effet à l'administration par voie intraveineuse ou rectale de solutions très diluées d'alcalis appropriés; en même temps on administre de l'acide déhydrocholique ou son sel de sodium, la décholine qui a pour effet de stimuler la sécrétion de la bile. On supprime la fermentation grâce à l'alcalinisation du sang et on arrive ainsi à préparer le terrain pour un traitement local par les Rayons X, en vertu de la sensibilisation préalable réalisée par la décholine; on réussit ainsi, selon l'auteur, à faciliter la destruction des tissus cancéreux par l'irradiation.

Une autre groupe de chercheurs essaie de sensibiliser en employant des métaux à poids moléculaire élevé dans le but d'obtenir un rayonnement secondaire important; parmi ceux-ci les uns procèdent par injections de substances soit dans la circulation sanguine générale, soit directement au voisinage des tissus malades; les autres pratiquent l'ionisation au moyen des électrodes.

Il convient de citer le précurseur de la sensibilisation chimiothérapeutique : l'anglais Blair Bell (30).

L'idée directrice qui a servi de point de départ aux recherches entreprises par cet auteur et ses collaborateurs est que la cellule plasique ne serait qu'une cellule normale en voie de régression vers son stade embryonnaire primitif : le trophoblaste. Il existe une similitude entre la cellule cancéreuse et la cellule épithéliale du chorion, ressemblance qui est mise en évidence par de nombreuses constatations : même structure morphologique, même élévation anormale de la teneur en phosphates et en lécithines, même activité glycolytique considérable. Or le plomb exerce une action spéciale sur l'épithélium chorionique : il semblait par conséquent indiqué de l'employer contre la cellule cancéreuse.

Blair Bell et ses collaborateurs ont utilisé pour leurs essais thérapeutiques une suspension colloïdale obtenue électriquement par la méthode de Bredig et dont les particules ne dépassent pas 0,3 unités. Cette préparation qui contient 0,5 % de plomb serait dans l'organisme convertie en phosphate de plomb et carbonate de plomb. Ce produit est très peu stable. La suspension en milieu aqueux est réalisée au moyen de gélatine et de chlorure de calcium. L'introduction de cette préparation se fait par la voie intraveineuse.

Une autre préparation utilisant le même métal en suspension colloïdale a été expérimentée par Frank Coke et J. B. Cook (31). Ces auteurs ont employé dans divers essais de l'oléate de plomb, du nitrobenzoate de plomb, etc. et se sont finalement arrêtés à une formule complexe comprenant outre le plomb, du mercure non ionisé. Wood (32) dans ses recherches expérimentales effectuées sur le sarcome du rat conclut que sur des sarcomes très virulents, l'action combinée du plomb colloïdal et de la radiothérapie est plus efficace que l'une quelconque de ces thérapeutiques utilisée isolément, sans que l'addition de glucose à la solution de plomb ou l'injection préalable de cette solution sucrée paraissent accroître l'efficacité.

D'autre part Ullmann (33), Lœwy et Loiseleur (34), Soiland, Costolow et Meland (35), ainsi que beaucoup d'autres ont expérimenté le plomb colloïdal en association avec les Rayons X et le radium dans le traitement du cancer. En général on peut conclure de ces travaux en se rangeant à l'opinion de Lavedan (36) : La thérapeutique par le plomb est une méthode d'application difficile qui n'a pas suffisamment fait ses preuves pour qu'on puisse la substituer à la chirurgie ou à la radiothérapie des cancers toutes les fois que l'une ou l'autre sont possibles. Les résultats obtenus ne sont pas, dans l'ensemble, pleinement favorables. Les partisans mêmes de la méthode de Bell sont forcés de reconnaître que s'ils ont obtenu un nombre important d'améliorations, les guérisons constatées ont été exceptionnelles. Quant aux adversaires de la thérapeutique par le plomb, pour eux non seulement elle est incapable de faire disparaître une tumeur maligne, mais elle abrège incontestablement la vie de ceux qui y sont soumis.

Jona (37) a essayé d'administrer des métaux lourds dans le traitement du cancer par fixation préalable de ceux-ci sur les globules sanguins. Il a soumis du sang à la centrifugation après l'avoir recueilli dans une solution de citrate de soude; il prélève les globules et les met en contact avec le métal à utiliser; ces globules sont réinjectés en solution saline dans les veines d'un animal soit de même espèce que le donneur, soit d'une autre espèce; ces expériences ont montré, qu'il était possible d'administrer par ce procédé des doses trois ou quatre fois plus fortes de cuivre, de mercure ou de plomb que la dose habituellement considérée

comme mortelle. Des essais thérapeutiques entrepris en suivant cette méthode, en employant le cuivre, le plomb et le bismuth, ont montré que le cuivre a eu une certaine action sur les tumeurs sans arrêter cependant l'évolution de la tumeur, ni améliorer l'état général des malades. Quant au bismuth et au plomb l'auteur n'a pu constater aucune influence.

Un troisième moyen d'introduction de métaux lourds dans l'économie consiste dans l'application de la méthode de l'ionisation. On se base dans cette technique sur les travaux effectués par Morax (38) et Girard (39) qui ont montré la possibilité de réaliser sur les tissus vivants et vasculaires des endosmoses électriques au cours desquelles grâce à la différence de potentiel les ions actifs glissent dans les interstices cellulaires. Par cette méthode Borrel (40) et ses collaborateurs ont pu faire pénétrer une série de métaux dans des tumeurs greffées de rats. Les auteurs ont utilisé les sels suivants : KCl, NaCl, $CaCl^2$, $BaCl^2$, $AgNO^3$, $Pb(NO^3)^2$, $FéSO^4$, $VO^2(NO^3)^2$, Na^2SeO^3. Le meilleur résultat a été obtenu par l'emploi du sel de *plomb*.

Si dans toutes ces recherches certains résultats favorables constatés doivent être attribués aux effets du plomb, on est cependant forcé d'admettre que ce métal ne se fixe nullement de façon élective sur les tumeurs comme le prouvent les dosages effectués au moyen des tissus néoplasiques extirpés, à la suites d'administration de plomb en comparaison avec des tumeurs non traitées.

Par contre l'analyse chimique des tumeurs après traitement au moyen de métaux lourds a démontré que le *bismuth* était le seul ion de ce groupe qui se dépose électivement dans les cellules néoplasiques (Kahn (41), v. Hevesy et Wagner (42)). Il était naturel d'employer, par conséquent, ce métal dans le traitement combiné du cancer par les Rayons X; notons ici la préparation désignée sous le terme de *Bismuth Diasporal* 360 de Klopfer, qui a fait son apparition dans la thérapeutique humaine. Tout récemment, à la suite de nouvelles recherches ce produit a été perfectionné par suite des considérations suivantes : Kahn (43) d'un côté et Zadik (44) de l'autre ont pu constater une réaction favorable contre l'accroissement des tumeurs par l'injection de bismuth, mais cette amélioration même en combinaison avec l'irradiation a été peu durable. L'action secondaire du rayonnement produit par la localisation du bismuth dans les tissus néoplasiques était par conséquent peu prononcée. Une idée nouvelle les guida de renforcer l'action de leur produit en y incorporant à la place des isotopes inactifs, des isotopes actifs, c'est-à-dire de déplacer la source de rayons de l'extérieur à l'intérieur des cellules néoplasiques humaines; ils emploient à cet effet l'isotope de bismuth du radium E, qui se trouve dans le commerce sous le nom de *Bismuth Diasporal radioactif*. V. Hevesy et Wagner ont pu trouver par la prise d'autoradiogrammes la localisation élective de cette substance

dans les tumeurs néoplasiques. Les résultats obtenus par la combinaison avec l'irradiation semblent être favorables, mais les recherches sont encore trop récentes pour qu'on puisse se faire une opinion sur la question.

Il nous faut encore citer les recherches entreprises en Allemagne par AULER (45) qui a recours à l'éosinate de sélénium ou de thallium, administré par voie intraveineuse et ceci soit par la méthode chimiothérapeutique pure, soit en combinaison avec un traitement rœntgenologique, s'appuyant sur les mêmes principes.

Nous ne croyons pas devoir insister ici sur les applications thérapeutiques du cuivre et des autres métaux lourds étant donné la similitude des principes directeurs de ces méthodes d'un côté et les résultats obtenus au moyen de ces ions métalliques de l'autre, surtout en envisageant que le plomb et principalement le bismuth se sont montrés les meilleurs sensibilisateurs et pourtant les résultats thérapeutiques sont assez précaires.

Toutes ces expériences ayant été effectuées dans le but de sensibiliser les tissus malades ou les tissus à accroissement cellulaire continu, il nous reste à envisager les travaux entrepris dans le sens inverse pour augmenter la radiorésistance des cellules saines. On a voulu créer ainsi un écart thérapeutique plus grand vis-à-vis de l'action des Rayons X entre les tissus tégumentaires ou les éléments cellulaires normaux d'un côté et les éléments néoplasiques ou à renouvellement continu de l'autre.

C'est ici qu'il convient de citer les expériences réalisées pour la première fois par SCHWARTZ (22) employant la compression de la peau que nous avons mentionnées antérieurement.

Les mêmes recherches ont été reprises par H. E. SCHMIDT, JESSEN (46) d'une part et RZEWNSKI et CHRISTEN (47) de l'autre. Ces auteurs ont pu confirmer les résultats de SCHWARTZ.

REICHER et LENZ (48), se basant sur l'action vaso-constructrice de l'adrénaline ont essayé avec succès l'injection de cette substance en vue de protéger la peau contre la radiodermite; l'écart thérapeutique ainsi obtenu a été appréciable, mais cette méthode ne peut être employée que pour le tissu superficiel.

Christoph MULLER (49) a introduit dans la radiothérapie profonde une nouvelle méthode. Cet auteur a constaté qu'un courant électrique de haute fréquence produit dans un tissu une anémie durable et prononcée; ainsi la combinaison des deux facteurs physiques : courant électrique et rœntgenisation ont permis à MULLER d'obtenir une augmentation de la pression artérielle suivie d'une diminution de celle-ci : on obtient ainsi un double effet : sensibilisation et insensibilité de la tumeur vis-à-vis des Rayons X.

Une série de nouvelles expériences furent entreprises par JOLLY et FERROUX (50) en 1925 sur des lapins. Les auteurs ont cons-

taté que des ganglions injectés au préalable par de l'adrénaline ne présentaient à la suite d'une irradiation que des lésions faibles, tandis que les ganglions témoins privés de cette injection ayant reçu la même dose de rayonnement subissaient des lésions remarquables. L'adrénaline étant un vaso-constructeur extrêmement énergique a diminué l'afflux du sang dans les ganglions traités, et les cellules du tissu lymphoïde, étant entrées en état de vie ralentie, ont réduit leur sensibilité vis-à-vis des Rayons X.

Holthusen (51) étudiant les effets d'une *ischémie temporaire* de la rate vis-à-vis de l'action des Rayons X a pu constater que la suspension temporaire de la circulation dans cet organe protège ce tissu contre l'irradiation. Mais l'auteur ne veut voir dans ce phénomène qu'un retard dans l'apparition des lésions.

En 1926 Ferroux, Jolly et Lacassagne (52) ont effectué des recherches sur l'ovaire de la lapine. Une suspension complète, mais appliquée temporairement, de la circulation au moyen d'une ligature, aboutit à une diminution de radiosensibilité de cette glande.

Peu après Ferroux et Regaud (53) ont repris ces travaux concernant l'influence protectrice d'une *ischémie temporaire* sur le testicule et sur la bourse du lapin contre les rayons. Ces auteurs concluent que l'ischémie temporaire d'un tissu le protège contre l'action nocive des Rayons X. L'action protectrice sur la peau et l'épithélium séminal du lapin était prononcée et les auteurs expliquent ce phénomène non par un retard de l'apparition des lésions, mais bien par une diminution de la radiosensibilité cellulaire; ils complètent ainsi les travaux de Holthusen. L'effet de la suspension temporaire de la circulation dans un tissu est en rapport avec l'*ischémie* et l'*irradiation*; il peut toutefois ne pas s'observer, si la suspension de la circulation est trop prononcée ou si la dose de rayonnement est trop forte.

Dans les derniers temps l'attention a été portée sur l'influence de régimes alimentaires divers sur l'évolution de différents types de tumeurs et sur le pouvoir inhibiteur ou sensibilisateur de l'indice de nutrition vis-à-vis de l'action destructrice des Rayons X. Ainsi Montrose, T. Burrows, Louis H., Jorstad et Edwin C. Ernst (54) dans leurs études complémentaires sur l'action des doses déterminées de Rayons X sur des animaux en fonction de l'alimentation, arrivent aux conclusions suivantes : Les Rayons X semblent provoquer une désintégration moléculaire des cellules, de faibles doses accroissent l'activité en accélérant la désintégration moléculaire normale, alors que des doses élevées détruisent les éléments cellulaires primordiaux. Il semble que l'on puisse accroître la résistance aussi bien chez l'homme que chez l'animal en prescrivant un régime alimentaire bien étudié, riche en *vitamines*.

Remarquons ici que si les régimes alimentaires riches en matières nutritives, telles que les vitamines et les matières grasses,

protègent à un certain point l'organisme animal contre l'action lésante des Rayons X, ces régimes semblent par contre, d'après les travaux récents de Caspari et Ottensooser (55) de Friedberger et Simke (56) et d'autres, favoriser l'accroissement des tumeurs, de sorte que les deux traitements, suralimentation d'une part et rœntgenthérapie de l'autre se contrarient mutuellement.

Toutes les tentatives que nous venons de citer dans ces dernières lignes ont eu pour but de protéger les tissus tégumentaires et d'accroître leur résistance contre l'action nocive des Rayons X. On peut se rendre aisément compte que tous les traitements dirigés dans cette voie sont peu convaincants et qu'ils n'ont jusqu'à présent pas fourni les preuves d'une efficacité permettant d'envisager leur emploi courant en thérapeutique, car il est en effet très difficile, sinon impossible, de dissocier l'action des radiosensibilisateurs ou des radiodésensibilisateurs et de les sélectionner uniformément, de façon qu'ils réagissent seuls sur les tissus néoplasiques ou seuls sur les tissus généraux.

Les tissus normaux sont en effet intriqués les uns dans les autres et les tissus cancéreux de leur côté sont intriqués avec les tissus normaux. Le tissu caractéristique d'un cancer épithélial, tout comme un épithélium séminal, a des relations nécessaires avec les vaisseaux sanguins et le tissu conjonctif lâche; et par l'intermédiaire du sang ou de la lymphe qui forment le milieu intérieur, il est en partie solidaire de tous les autres tissus de l'organisme.

On peut donc agir de deux manières par les Rayons X et le Radium sur les complexes des tissus qui constituent les organes plus ou moins radiosensibles :

1° Par effet direct sur la plus sensible des espèces cellulaires du complexe;

2° par effet sur le milieu vasculo-conjonctif.

« En ce qui concerne la première conception nous savons que la propriété des tissus à pouvoir reproducteur continuel possède pour corollaire la propriété de la plus grande radiosensibilité. Ces capacités sont confinées dans les cellules-souches, éléments donnant naissance d'un côté à des lignées cellulaires différenciées et stériles, de l'autre côté à des cellules semblables à la cellule-mère douées d'une multiplication illimitée et ayant pour but de perpétuer les cellules-souches. Ce sont ces cellules qui sont les radiosensibles et si on a détruit par le rayonnement tous ces éléments, le tissus est stérilisé et voué à une disparition certaine.

Mais la pénétration des rayons étant très limitée et l'action sur les tissu profonds par conséquent diminuée en rapport avec la distance, on conçoit facilement que par une irradiation intense, on aboutit beaucoup plus vite à une radiolésion des cellules différenciées situées à la périphérie de l'organisme qu'à la destruction de cellules-souches radiosensibles placées dans les profondeurs du corps. Et dans le même ordre d'idées, il faut insister sur le fait

que ce sont les lésions des tissus conjonctifs et vasculaires du derme et non point la destruction de l'épiderme qui conditionne en premier lieu la radionécrose grave, précoce ou tardive de la peau. Il faut donc ménager le tissu vasculaire conjonctif et donner à notre radiothérapie un caractère d'électivité plus grand ». C'est l'idée qui nous a guidé dans l'étude de l'influence de notre médication opothérapique lipoïdo-génétique, apportant de cette façon une modification dans la composition des humeurs et dans la constitution du terrain, ensemble que REGAUD (57) appelle « *solidarité tissulaire* » et protégeant ainsi le tissu conjonctif sain, les vaisseaux normaux et les tissus nourriciers généraux devant la puissance des radioscléroses ou radionécroses.

Cette manière de voir est en plein accord avec la connaissance actuelle de la radiophysiologie et avec les conceptions nouvelles n'admettant qu'un effet exclusivement direct des Rayons sur un tissu dit radiosensible.

« Toutefois ni la radiothérapie des cancers humains, ni l'expérimentation radiophysiologique sur les tissus normaux des mammifères ne conduisent à la négation absolue de tout effet indirect des Rayons; elles obligent seulement à considérer comme prépondérante en importance et par conséquent comme décisive, l'action directe des Rayons sur les cellules sensibles. L'effet des rayons sur le plasma du sang et de la lymphe interstitielle est prouvé par l'intoxication générale observée en radiothérapie humaine. Les changements de propriété que les Rayons déterminent dans les substances collagènes, amorphes et figurées, sont démontrées par toutes les particularités des radiolésions précoces et tardives du derme, des cartilages et des os. L'effet des rayons sur les capillaires sanguins a pour conséquence la production de l'érythème. Leur action sur les artères et les veines, quand elle est poussée assez loin, aboutit à la sclérose, puis à la sténose de ces vaisseaux et à divers effets tardifs déterminés par l'ischémie, etc.... Quant aux cellules mobiles du tissu conjonctif lâche, elles participent certainement à la liquéfaction du corps des cellules cancéreuses, après que celles-ci ont été tuées par l'irradiation. Que les cellules cancéreuses blessées, mais non mortellement, soient dans certains cas « achevées » par ces mêmes cellules mobiles et que cela doive contribuer à nous faire ménager le tissu conjonctif et à donner à notre radiothérapie un caractère d'électivité, cela est une idée directrice très légitime. »

Chapitre IV

L'extrait opothérapique cutané employé au cours de nos expériences: Sa composition, sa préparation et son action biologique.

Nous avons cité ci-devant les termes de Regaud verbalement afin de ne rien enlever à leur originalité et puisqu'ils démontrent l'exactitude des vues, qui nous ont guidé dans nos recherches et qui ont inspiré avant nous, les travaux effectués par A. et R. Sartory et J. Meyer (58) lorsqu'ils ont entrepris leurs premières expériences avec une médication opothérapique à base d'extrait de peau.

Ce produit a fait l'objet d'un travail antérieur dirigé dans le sens chimiophysiologique par L. Harnist (59). Ce médicament est un extrait composé obtenu par plasmolyse des tissus cutanés de porc ou de la peau de poisson, préparé suivant la technique Scheitlin. Il est considéré comme médicament opothérapique ayant pour effet d'exciter l'appétit et d'augmenter l'assimilation.

Son analyse chimique a montré qu'il renfermait: 36,36% de carbone, 6,83% d'hydrogène, 14,4% d'azote, 21,7% d'oxygène, des traces de phosphore, d'arsenic, de soufre, de manganèse et de la magnésie. Comme substances organiques cet extrait comprend du cholestérol dans la proportion de 3% environ, des protides représentés par 268,1 d'acides aminés totaux exprimés en centimètres cubes de Na OH N/10, dont 75,7 sont dus aux matières protéiques complexes et 192,4 aux acides totaux préexistants. Nous voyons par conséquent que cet extrait obtenu par plasmolyse de la *tela subcutanea* renferme trois substances essentielles capables d'engendrer des réactions et de former facilement des combinaisons nouvelles : *a)* un produit catalyseur minéral renfermant du magnésium et pouvant être comparé à la chlorophylle végétale;

b) les substances catalysantes organiques du tissu cutané sous forme de diastase ayant conservé toutes leurs propriétés grâce au mode de préparation employé.

c) un groupe de produits de clivage des protéines (deutéroalbumoses ou acroalbumoses d'après Unna).

Ces derniers constituants peuvent être rendus responsables d'après les travaux de GOODMANN (60) d'une part, de CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT (61) d'autre part de l'augmentation des lipoïdes dans le sang consécutifs à l'ingestion de l'extrait cutané. La quantité de lipoïdes est, d'après HARNIST, de 2 à 10 fois plus importante en comparaison avec le sang des sujets normalement alimentés. En ce qui concerne les Phosphatides leur taux est augmenté jusqu'à égaler 6 fois l'unité sanguine normale.

C'est par conséquent un produit lipoïdo-génétique et l'apparition des substances lipidiques en quantité supérieure à la normale dans le sang peut être provoquée par une simple irritation, résultant de l'administration de doses très faibles d'extrait de peau. Cette superproduction de lipoïdes dans le sang n'étant aucunement en relation avec l'apport alimentaire ingéré ne peut provenir que d'une décharge de produits lipoïdiques existant déjà dans l'organisme et contenus dans des éléments cellulaires de réserve, qui ainsi s'appauvrissent en cholestérine et en phosphatides saturés et non saturés.

Ce phénomène a pour conséquence, d'après les auteurs précités, une action désintoxicante vis-à-vis de la cocaïne, du sublimé et du cyanure de potassium; on constate par contre une activation vis-à-vis de la valeur toxique de la strychnine. Ces dernières constatations amènent L. HARNIST à considérer la lipoïdogénèse dans le sang comme redevable aux lipoïdes natifs et idiogènes non saturés des groupes des lécithines, car ces substances seules sont capables d'engendrer des phénomènes de désintoxication par le rétablissement de l'équilibre biologique normal. En effet PLATANOFF (62) a constaté que les lipoïdes non saturés jouent le rôle le plus important dans la défense de l'organisme contre les affections bacillaires. JOBLING et PETERSEN (63) prouvent que les lipoïdes sont d'autant plus actifs qu'ils sont moins saturés.

D'autre part, les travaux d'ISCOVESCO (64) aboutissent aux conclusions que le lipoïde se fixe sur l'organe homologue à partir duquel il a été obtenu; de plus les lipoïdes spécifiques agissent non seulement sur leur organe d'origine, mais aussi sur les organes avec lesquels celui-ci est en relation synergique.

LENHARZ (65) déduit d'expériences effectuées avec la collaboration de MUCH que les lipoïdes sont des substances excessivement actives dans le métabolisme vital et qu'elles sont absorbées par l'organisme immédiatement. Cette facilité de résorption a été contrôlée entre autres par STASSANO et BILLON (66) qui ont constaté que la lécithine est directement absorbée par les noyaux cellulaires des hématoblastes en augmentant le degré de résistance de ces éléments. Les mêmes constatations ont été faites par GRONBERG et LUNDBERG (67).

Les lipoïdes ont donc une action homo- et hétéro-stimulante et on conçoit facilement que :

1) Les lipoïdes formés par irritations au moyen de notre extrait cutané doivent répondre électivement à ces fonctions, sachant que la peau est à considérer comme la plus grande et la plus importante des glandes de l'organisme.

2) Les propriétés défensives et protectrices très prononcées des lipoïdes associés à des produits protéiniques et obtenus à l'état natif, c'est-à-dire dans leur complexité naturelle et idiogène et d'autre part éliminés dans le sang par leurs organes producteurs, doivent occasionner facilement des réactions et entrer en combinaison. Les lipoïdes ayant ces propriétés sont d'après JOBLING et PETERSEN uniquement les « *non saturés* ».

S'appuyant sur ces faits, réalisant un appauvrissement des tissus généraux en lipoïdes saturés et d'autre part un enrichissement du tissu vasculo-conjonctif en substances lipidiques non saturées A. et R. SARTORY et J. MEYER ont jugé intéressant d'examiner l'influence de ce régime opothérapique sur des animaux soumis à l'irradiation. Les auteurs avaient été frappés dans des recherches antérieures que dans la cellule végétale les phénomènes de deséquilibre dus aux Rayons X étaient le résultat d'une surexcitation de la substance vivante intracellulaire et qu'ils dépendent d'un trouble apporté dans l'équilibre des membranes de DONNAN, occasionnant une diminution de la perméabilité cellulaire, laquelle ne peut être en rapport qu'avec la teneur en lipoïdes.

Des constatations analogues ont été faites sur la cellule animale par Boris SOKOLOFF (68) : l'auteur, en expérimentant sur des paramaecies et des grégarines conclut que le pouvoir absorbant de la membrane semi-perméable de ces animaux s'altère très fortement sous l'influence de l'irradiation. La nature de la radiosensibilité serait liée à l'altération des propriétés absorbantes des membranes et des lipoïdes cellulaires.

A la suite de ces expériences, les auteurs précédents ayant pu déceler une action protectrice sur les lapins et les souris vis-à-vis des Rayons X, nous avons été amené, afin de résoudre les problèmes que nous nous étions posés, à réaliser les expériences personnelles que nous nous proposons de décrire maintenant dans la deuxième partie de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE :

Recherches personnelles

Chapitre premier

Les méthodes et techniques employées au cours de notre travail

A) *Les animaux qui ont servi dans nos expériences.*

Dans nos diverses recherches, nous avons eu recours principalement au lapin; afin de compléter les observations nous nous sommes adressés aussi à un petit nombre de cobayes. Les animaux ont reçu une nourriture composée de bouillie de son et d'avoine le matin et d'un morceau de betterave ou du foin ou de l'herbe fraîche le soir. Les animaux soumis au régime spécial à base d'extrait cutané ont reçu celui-ci chaque matin par l'intermédiaire d'une sonde œsophagienne; l'extrait de peau a été mis en émulsion par une trituration dans une petite quantité de lait bouilli. Ce traitement a été appliqué journellement et pendant une période variant de quinze à trente jours au moyen d'une dose de 0,2 gr. par jour. Après l'irradiation l'application du régime a été poursuivie, mais à ce moment nous avons simplement eu soin de mélanger intimement notre extrait à une partie de la nourriture du matin; le reste des aliments leur fut alors seulement donné quand la première fraction était complètement mangée par les animaux. Le régime alimentaire, extrait de peau en moins, était identique pour les animaux témoins.

Les lapins sont des animaux qui se prêtent particulièrement à ces expériences, car chez eux la spermatogénèse se continue pendant toute l'année; les cobayes sont moins favorables à l'expérimentation s'adressant aux testicules, étant donné l'inclusion assez profonde de ces organes génitaux mâles dans les tissus; cependant nous nous en sommes servis pour l'étude de la glande interstitielle, qui est très peu développée chez le lapin.

Chaque essai a été effectué suivant une série de trois animaux, le premier a été sacrifié après une période de 5 à 25 jours consécutive à l'irradiation. On a laissé survivre le deuxième animal pendant 60 jours environ; et le dernier était sacrifié entre le 120e et le 140e jour après l'irradiation, s'il n'avait pas succombé avant à une mort spontanée.

Chaque fois des prélèvements de parties de la peau irradiée et de la glande sexuelle ont été effectués, afin de pratiquer des examens histologiques; nous avons en outre macroscopiquement suivi les phénomènes consécutifs à l'irradiation se manifestant d'une façon apparente sur les tissus cutanés, tels que épilation temporaire ou définitive, radiodermite, sclérose et nécrose etc....

En combinant nos constatations macroscopiques et histologiques nous avons pu nous faire une idée exacte, aux différentes périodes indiquées plus haut, de l'évolution et de l'état des tissus en étude exposés à l'irradiation.

B) *Modes de fixation des animaux et d'observation des radiolésions.*

L'irradiation de la peau a été pratiquée intentionellement sur la partie ventrale de l'animal, car c'est un fait reconnu que la peau du ventre est beaucoup plus sensible et plus facilement pénétrable que la région dorsale.

D'autre part, la fixation de l'animal étendu sur le dos nous a permis d'irradier d'un même coup une partie déterminée de la peau et d'autre part les testicules. Ainsi donc, dans toutes nos expériences, lapins et cobayes furent attachés sur une planche le ventre en l'air; chaque animal était protégé contre les Rayons X par une plaque de plomb de 5 mm. d'épaisseur courbée de façon à épouser exactement la forme du corps de l'animal; deux fenêtres ont été ménagées dans cette plaque afin de mettre à nu un carré de peau de 4 cm. de côté, destiné à être exposé aux Rayons X et d'autre part les testicules de l'animal.

Il faut en outre tenir compte, en ce qui concerne l'épilation, de la radiosensibilité beaucoup moindre du lapin en comparaison avec l'homme; l'épilation chez l'animal et principalement sur la région dorsale est irrégulière et incomplète dans un vaste écart de doses et elle montre alors tous les stades de passage entre une épilation très peu sensible et une épilation totale. Cette marche est de beaucoup réduite, si l'expérimentation est pratiquée sur la face ventrale. Des doses de Rayons X qui occasionnent une épilation complète ont presque toujours pour conséquence une nouvelle poussée incomplète des poils; ceux-ci sont alors presque de couleur blanche (dépigmentés). Mais une épilation incomplète peut aussi aboutir à une altération profonde ou au moins à une dépigmentation du nouveau poil. Nous n'avons par conséquent pas jugé utile de suivre de près ce phénomène, car dans la plupart des cas les poils de la région ventrale sont blanchâtres et vu la relativement grande variabilité du comportement des animaux, même s'ils sont de même race et de même âge, vis-à-vis de l'effet tardif de l'action des Rayons X, nous avons préféré noter les observations macroscopiques selon l'échelle suivante :

Tableau I.

1° Pas d'épilation ; poussée normale des poils.

2° Épilation partielle temporaire; poussée normale des poils dans une période de 120 jours.

3° Épilation partielle temporaire; poussée des poils incomplète ou nulle après une période de 120 jours.

4° Épilation complète; début de poussée des poils constatable après 120 jours.

5° Épilation complète; alopécie définitive; atrophie après 120 jours.

6° Sclérose et nécrose de la peau.

Ces constatations macroscopiques ont été complétées par des examens histologiques qui ont été effectués pour chaque cas au moyen de séries d'animaux tués après 5 à 25, 60 et 120 jours; ce double contrôle nous a permis de porter un jugement définitif sur l'action des différentes doses de Rayons X.

L'irradiation des testicules a été facilitée par la technique suivante : les testicules de lapin étaient amenés dans leurs bourses et celles-ci étaient serrées légèrement à leur base au moyen de pincettes dont les mors étaient garnis de caoutchouc. Ce système nous permettait de fixer le testicule dans la position voulue sans interrompre la circulation sanguine dans ces organes. Chez le cobaye les testicules étaient amenés dans leurs bourses par une ligature intéressant légèrement la paroi abdominale, pour empêcher la rentrée des testicules dans la profondeur du tissu abdominal.

Les testicules étaient, pour chaque série d'animaux, prélevés avec toutes les précautions aussitôt après la mort spontanée ou la sacrification de l'animal.

C) *Techniques histologiques employées dans nos recherches* :

Les portions de peau et les testicules prélevés aux différentes périodes indiquées ci-dessus, après la mort des animaux, ont été soumis au traitement suivant :

1° La fixation a été effectuée au moyen du liquide fixateur de Bouin composé de la façon suivante :

Formol commercial : 20 parties,
Solution aqueuse saturée d'acide picrique : 75 parties,
Acide acétique cristallisable : 5 parties.

Ce fixateur a été employé dans la plupart des cas et nous a donné les meilleurs résultats. D'autre part, nous avons eu recours, pour l'étude du tissu interstitiel, principalement au liquide fixa-

teur d'Altmann-Benoit, que ce dernier a bien voulu nous indiquer : Bichromate de potasse (solution à 5%) : 6 parties,

Acide osmique (solution à 2%) ..... 5 parties
Sublimé (solution dans l'eau physiologique à 5%)..... 5 parties
Nitrate d'urane (solution à 5%) ..... 3 parties

L'inconvénient de ce dernier fixateur réside dans la chèreté de l'acide osmique et sa décomposition rapide.

Pour effectuer nos colorations nous avons fait appel aux colorants suivants :

1° Hématoxyline ferrique de Weigert accompagnée d'une coloration surajoutée à l'éosine.

2° Méthode de Van Gieson : laque ferrique de Weigert en premier lieu; puis une deuxième coloration au moyen d'une solution de rubine acide et d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique.

Les coupes ont été incluses dans la paraffine et coupées au moyen du microtome de Minot, suivant la méthode classique. Nous ne croyons pas nécessaire d'insister sur tous les détails et toutes les manipulations successives nécessaires pour mener à bien ce procédé, la technique étant indiquée dans les différents manuels d'histologie.

D) *Technique de l'irradiation et doses employées :*

La source de Rayons X était constituée par un tube de Coolidge fonctionnant au moyen de condensateurs et de kenotrons à une tension constante de 200 kilovolts et 3 milliampères. Les Rayons X étaient soumis à une filtration donnée par un filtre de cuivre de 2 mm. d'épaisseur et un filtre en aluminium de 1 mm. d'épaisseur. La porte d'entrée était constituée par un champ de $6 \times 8 = 48$ cm2; la distance de l'anticathode à la peau était pour certaines expériences de 30 cm., pour d'autres de 40 cm. La mesure des doses de Rayons X appliqués est indiquée dans notre travail en unités r internationales, contrôlée par un ionomètre de Hammer bien étalonné. La température moyenne au niveau de la peau des animaux était environ de 25°.

Les doses de Rayons X que nous avons employées ont été les suivantes : 750 ri; 2.250 ri; 3.000 ri et 3.750 ri. Pour poursuivre toutes nos expériences, nous avons été amenés à administrer des doses massives uniques et des doses fractionnées et étalées.

Pour déterminer la dose stérilisante de l'épithélium séminal et pour provoquer d'autre part les différents stades des radiolésions du tissu cutané, nous avons tout d'abord procédé par tâtonnements et c'est par suite de ces expériences préliminaires que nous avons été fixés sur les doses indiquées ci-dessus et sur les périodes les plus favorables à nos examens histologiques, périodes indiquées antérieurement.

Chapitre II

Phénomènes apportés par l'irradiation sur le tissu cutané en fonction du mode d'application du rayonnement et de l'état biologique de l'animal.

Nous tenons à résumer dans le tableau qui suit la marche, les techniques et les constantes de nos expériences. Nous y indiquons le nombre d'animaux employés avec leurs numéros d'identité, le régime alimentaire auquel tous ces animaux ont été soumis. Une autre rubrique indique la quantité de Rayons X appliqués soit à doses massives, soit à la même dose, mais fractionnée et étalée; pour ces derniers cas on a noté le nombre des séances et l'intervalle de repos qui sépare deux séances. La durée de chaque séance et le temps total d'irradiation est exprimé en minutes dans deux colonnes. Une autre rubrique est réservée pour l'indication de la distance focale. Les doses totales et les différentes valeurs de chaque dose fractionnée de Rayons X, y sont exprimées en unités r internationales; une dernière colonne indique le nombre de jours consécutifs à l'irradiation après lesquels la mort spontanée ou artificielle sont survenues.

Tableau II

Animaux Espèces et N°	Témoins	Préparés	Doses massives	Fractionnées	Nombre des séances	Intervalle	Durées des séances	Temps total	Distance focale	r i totales	r i par séance	Nombre de jours après l'irradiation où intervient la mort
							min.	min.	cm			jours
Lapin 60												129
61	+	—	+	—	1	—	110	110	40	750	—	62
61*a*												5
Lapin 62												121
63	+	—	+	—	2	3 h.	95	190	30	2250	—	32
63*a*												5
Lapin 64*a*											10 x	6
64*b*	+	—	—	+	10	2 jours	11	110	30	750	75	60
64*c*												120

Animaux Espèces et N°	Témoins	Préparés	Doses massives	Fractionnées	Nombre des séances	Intervalle	Durées des séances	Temps total	Distance focale	r i totales	r i par séance	Nombre de jours après l'irradiation où intervient la mort
							min.	min.	cm			jours
Lapin 65*a*											10 ×	6
65*b*	+	—	—	+	10	2	32	320	40	2250	225	32
65*c*						jours						125
Lapin 66*a*											10 ×	10
66*b*	—	+	—	+	10	2	11	110	30	750	75	60
66*c*						jours						122
Lapin 67*a*											10 ×	10
67*b*	—	+	—	+	10	2	32	320	40	2250	225	32
67*c*						jours						129
Lapin 70	—	+	+	—	2	3 h.	95	190	40	2250	—	120
Lapin 71*a*	+	—	+	—	1	—	—	2 h. 43 m.	40	1600	—	120
Lapin 71*b*	+	—	+	—	1	—	3 h. 10 m.	—	40	2000	—	122
Lapin 69*a*	+	—	+	—	2	3 h.	105	210	30	3000	—	22
69*b*												64
Lapin 72*a*											12 ×	29
72*b*	+	—	—	+	12	2	36	432	30	3000	250	62
72*c*						jours						1 20
Lapin 68*a*												6
68*b*	—	+	+	—	2	3h.	105	210	30	3000	—	60
68*c*												123
Lapin 73	+	—	+	—	2	3 h.	131	262	30	3750	—	66
Lapin 74	—	+	+	—	2	3 h.	131	262	30	3750	—	110
Cobaye 1	+	—	—	+	5	4 j.	64	320	40	2250	5 × 450	20
Cobaye 3	+	—	—	+	5	4 j.	64	320	40	2250	5 × 450	150
Cobaye 2	—	+	—	+	5	4 j.	64	320	40	2250	5 × 450	20

Nous ne donnons pas ci-dessus les observations détaillées relatives à chaque animal irradié mais, pour plus de clarté, on a dressé le tableau suivant, dans lequel nous avons exprimé la moyenne des valeurs en ce qui concerne les observations macroscopiques effectuées sur chacune des séries énumérées dans le tableau II. Dans cette composition synthétique nous nous sommes efforcés de mettre surtout en valeur les résultats des réactions

de début et les réactions maximas consécutives à l'irradiation. Le résultat du maximum d'effet et les résultats ultimes constatables après l'extinction de la réaction ont été exprimés dans le tableau qui suit, pour plus de simplicité, en chiffres et ces derniers correspondent exactement aux valeurs que nous avons exprimées numériquement en les définissant dans le tableau I.

Tableau III

Animaux		Doses		Nombre de séances	Intervalle	Valeurs moyennes		Degré de la réaction exprimée d'après le Tableau I
Témoins	Préparés	Totales exprimées en r i	Fractionnées en r i			Début de réaction après un temps de:	Maximum de réaction après un temps de:	
+	—	750	—	1	—	—	—	1
+	—	750	75	10	2 jours	—	—	1
—	+	750	—	1	—	—	—	1
+	—	1600	—	1	—	—	—	1
+	—	2000	—	1	—	3 semaines	4 sem.	2
+	—	2250	—	1	—	3 semaines	4 sem.	4
+	—	2250	225	10	2 jours	—	—	1
—	+	2250	225	10	2 jours	—	—	1
—	+	2250	—	1	—	—	—	1
+	—	3000	1500	2	3 heures	3 semaines	7 sem.	5 et 6
+	—	3000	250	12	2 jours	7 semaines	13 sem.	3
—	+	3000	1500	2	3 heures	8 semaines	9 sem.	4
+	—	3750	1875	2	3 heures	2 semaines	7 sem.	6
—	+	3750	1875	2	3 heures	7 semaines	9 sem.	4

Ces observations macroscopiques ont pu être vérifiées par des examens histologiques grâce à l'arrangement de nos expériences, qui nous a permis, suivant la nature du cas, d'effectuer des prélèvements du tissu cutané entre le 5e et le 25e jour, entre le 60e et 66e jour et 120 jours après la fin de l'irradiation. Ces prélèvements ont été fixés et colorés suivant les méthodes que nous avons indiqués à propos de notre technique histologique.

Afin de compléter les données exprimées dans le tableau précédent nous fournirons ici quelques détails marquants de l'analyse histologique :

1) *Expérience au moyen d'une dose massive unique de* 2.250 *r appliquée pendant une période de* 190 *minutes avec une distance focale de* 30 *cm.*

*Lapin N*o 63 : Analyse effectuée 32 jours après la dernière irradiation :

L'épiderme montre des cellules épithéliales disposées régulièrement et d'une structure normale; dans les cellules basales, on

trouve une pigmentation assez prononcée; pas de polymorphisme nucléaire; les follicules pileux manquent dans la plus grande partie; quelques-uns sont cependant présents portant des poils. Dans le derme on trouve une zone de démarcation, dans laquelle on peut constater une augmentation cellulaire. En dehors de cette couche la multiplication cellulaire exagérée est très peu prononcée dans les régions sous-épidermiques. Les noyaux cellulaires ne semblent guère modifiés et on trouve un nombre assez grand de chromatophores; aucune infiltration ne peut être décelée; quelques rares cellules endothéliales capillaires et quelques éléments fibroplastiques sont hypertrophiés.

2) *Expérience au moyen d'une dose massive unique de* 3.000 *r appliquée pendant une période de* 210 *minutes avec une distance focale de* 30 *cm.*

Lapin N° 69 *b :* Analyse effectuée 64 jours après la dernière irradiation :

L'épiderme est sur certains points complètement détaché et absent; en d'autres endroits il est complètement nécrotique. Dans les régions conservées l'épiderme présente un aspect œdémateux, nettement élargi, présentant des inflammations infiltrantes et fortement hyperkératosiques. Les cellules présentent des noyaux polymorphes ou deviennent multinuclées par fractionnement; elles sont toutes disposées irrégulièrement; les follicules pileux et les poils font constamment défaut. Dans les régions épithéliales fortement lésées on trouve des couches épaisses fortement hyperplastiques et inflammatoires, composées par des déchets et des restes de tissus épidermiques nécrotisés. Le derme est richement vascularisé et les capillaires y sont largement hypertrophiés et gorgés de globules sanguins. La couche sous-épidermique est particulièrement caractéristique; on note une riche infiltration de leucocytes à noyaux polymorphes et quelques rares éosinophiles. Les cellules endothéliales et les fibroblastes sont très polymorphes, souvent polynuclées et ont subi une hypertrophie accompagnée d'un épanchement aqueux. Les fibres élastiques n'ont subi aucune modification.

3) *Expérience au moyen d'une dose massive unique de* 3000 *r appliquée pendant une période de* 210 *minutes avec une distance focale de* 30 *cm. sur un animal soumis au régime lipoïdogénétique.*

Lapin N° 68 *b :* Analyse effectuée 60 jours après la dernière irradiation :

L'épiderme montre un aspect et des dimensions normales; les cellules et leurs noyaux ne sont pas modifiés, elles sont disposées régulièrement; on peut facilement les colorer. On trouve dans les cellules basales une assez riche pigmentation; les follicules pileux et les poils sont conservés pour la plus grande partie.

Les vaisseaux de la couche supérieure de l'épiderme sont légèrement élargis; le tissu endothétial par contre n'est pas hypertrophié; les noyaux des cellules adventitielles semblent souvent agrandis et réticulés. Les vaisseaux sont entourés par un infiltrat peu prononcé lâche et constitué principalement par les lymphocytes; dans les couches plus profondément situées, les vaisseaux ont un aspect complètement normal; quelques rares fibroblastes semblent hypertrophiés; dans le tissu conjonctif pas d'œdème; les mélanoblastes sont diffus et en nombre légèrement augmenté.

Expérience au moyen d'une dose massive unique de 3.000 *r appliquée pendant une période de* 210 *minutes avec une distance focale de* 30 *cm. sur un animal soumis au régime lipoïdogénétique.*

Lapin N° 68 *c :* Analyse effectuée 123 jours après la dernière irradiation :

L'épiderme manque de place en place; on constate le commencement d'une sclérose; d'autres parties ne semblent guère modifiées morphologiquement; les follicules pileux existent en nombre légèrement plus faible; le plus souvent ils sont sans poil et dans un état de dégénérescence à quelques places.

Dans le derme on constate une légère augmentation dans la dimension des cellules et de leur noyau en comparaison avec des coupes de tissus normaux. Dans les couches sous-épidermiques, par contre, on constate une augmentation dans le nombre des éléments cellulaires diffus avec une infiltration inflammatoire constituée par des leucocytes polynucléaires et des éosinophiles. Immédiatement sous l'épithélium on rencontre souvent des mélanoblastes légèrement hypertrophiés; les fibres élastiques et le tissu endothélial ne semblent pas modifiés.

4) *Expérience au moyen d'une dose fractionnée de* 12 × 250 *r* = 3.000 *r appliquée pendant une période de* 36 *minutes avec chaque fois un intervalle de repos de* 24 *heures et une distance focale de* 30 *cm.*

Lapin N° 72 *a :* Analyse effectuée 29 jours après la dernière irradiation :

L'épiderme semble légèrement épaissi; dans cette couche cellulaire qui est presque toujours homogène, on trouve de place en place des cellules sphériques plus ou moins nettement limitées entourées d'une légère zone granuleuse. Ces cellules, mal délimitées, sont difficilement colorables et montrent un noyau légèrement gonflé. Le stratum spinosum et basal ne sont pas modifiés. Les follicules pileux et les poils existent en nombre normal. Les vaisseaux du derme présentent une légère augmentation dans leur calibre; ils sont souvent entourés d'une couche lymphocytaire. L'endothelium des capillaires semble souvent, et principalement dans les couches supérieures, épaissi; les couches plus profondément situées ont un aspect normal.

Expérience au moyen d'une dose fractionnée de 12 × 250 *r* = 3.000 *r appliquée pendant une période de* 36 *minutes avec chaque fois un intervalle de repos de* 24 *heures et une distance focale de* 30 *cm.*

Lapin N° 72 *b :* Analyse effectuée 62 jours après la dernière irradiation :

On constate dans les couches supérieures de l'épiderme un polymorphisme très prononcé. Ces régions sont épaissies et les cellules montrent des altérations morphologiques plus ou moins caractéristiques et marquées suivant leur situation. Les follicules pileux existent en nombre réduit; mais ceux qui sont présents sont munis de poils et ne semblent pas avoir subi des modifications morphologiques profondes. Par endroits on remarque de légères infiltrations inflammatoires et ces infiltrations sont situées principalement à la périphérie des capillaires. Dans le derme on note surtout dans les zones sous-épidermiques une légère augmentation cellulaire. L'endothélium des capillaires est fortement élargi; les fibroblastes présentent un aspect normal. Les couches plus profondes ne semblent pas avoir subi d'altérations.

Comme on peut se rendre compte en parcourant le tableau II, toutes nos expériences ont été effectuées, toutes autres conditions étant les mêmes, au moyen de séries d'animaux composées de 3 ou 4 individus examinés respectivement à des périodes différentes.

Nous avons irradié :

1) des animaux alimentés normalement avec une dose de Rayons X unique et massive ;

2) des animaux alimentés normalement au moyen de la même dose, mais appliquée suivant différents fractionnements;

3) des animaux soumis au régime lipoïdogénétique avec la même dose de Rayons X unique et massive ;

4) des animaux soumis au régime lipoïdogénétique avec la même dose de Rayons X, mais appliquée suivant différents fractionnements.

La dernière série d'animaux a été supprimée aux cours de nos essais ultérieurs; ceci d'une part par suite de la pénurie en animaux et d'autre part puisque nous avons dirigé notre attention principalement sur les modifications apportées dans le testicule par l'application des rayons. En ce qui concerne ce dernier point, nous n'avons, dès les premières expérimentations, pas pu constater des différences morphologiques et histologiques entre les groupes 2 et 4.

En comparant nos observations macroscopiques et microscopiques nous arrivons aux résultats suivants :

A. Résultats obtenus par l'irradiation a dose unique et massive sur la peau du lapin.

Chez tous les animaux des quatre séries soumis à une irradiation de 750 r aucune modification intéressant le tissu cutané et

aucune épilation n'a pu être constatée. Par une irradiation avec une dose unique de 1.600 r des radiolésions cutanées ne font pas encore leur apparition, par contre nous avons mis en évidence, en appliquant une dose de Rayons X unique de 2.000 r, une épilation apparaissant dans la troisième semaine présentant déjà un maximum dans la quatrième semaine. Mais cette épilation n'a pas été définitive, car après 120 jours la poussée intégrale des poils a repris (100 %). De toute façon le seuil de la dose d'épilation a été, dans les conditions de notre technique et par le fait d'une dose unique d'irradiation, situé entre 1.600 r et 2.000 r.

C'est cependant une particularité du lapin de réagir vis-à-vis de doses d'irradiation appliquées dans les mêmes conditions, selon des grands écarts individuels, de sorte que nous sommes obligés de fixer le seuil de l'épilation à 100 % due à une irradiation unique et massive à 2.000 r, pour être sûr de la production inévitable du phénomène.

En ce qui concerne l'effet tardif envisagé comme étant la résultante des phénomènes apportés par l'irradiation, résultante qui constitue l'état définitif et principal, de tout traitement, la repoussée des poils doit être considérée comme indice. En effet nos expériences nous montrent que la dose unique de 2.250 r constitue le seuil supérieur pour une repoussée à 100 %, car les animaux de la série N° 62, 63 présentent une épilation complète dans la quatrième semaine qui suit l'irradiation et au bout de 120 jours on peut constater que les poils ont commencé à repousser. Ce fait est contrôlable aussi par l'analyse histologique.

De toute façon les altérations produites par l'intermédiaire d'une dose unique et massive de 3.000 r sont d'une nature très profonde et dépassent de beaucoup le seuil d'une dose épilatoire pure et simple suivie d'une alopécie définitive; étant donné que les deux animaux qui n'ont pas été sacrifiés ont succombé spontanément malgré des soins très attentifs par suite d'une cachexie rœntgenologique entre le 60 et le 70e jour après l'irradiation.

Nous sommes par conséquent en droit de fixer les indices suivants pour l'application d'une dose unique et massive de Rayons X :

1.600 r : Seuil d'une épilation partielle.

2.000 r : Seuil d'une épilation à 100 %.

2.250 r : Seuil supérieur pour une repoussée intégrale à 100 %.

2.500 r : Seuil supérieur pour une épilation à caractère d'alopécie définitive, sans apparition de phénomènes secondaires profonds ou léthaux.

3 000 r : Atrophie complète et nécrose des tissus cutanés et lésions généralisées.

B. Résultats obtenus par l'irradiation a dose identique, mais fractionnée et espacée, sur la peau du lapin.

Ces phénomènes de réaction se modifient alors complètement, si on envisage nos résultats obtenus au moyen du deuxième groupe d'animaux qui a été soumis, toutes autres conditions étant rigoureusement identiques, à la même dose de rayons X, mais appliquée par différents fractionnements espacés.

Une irradiation de 10 × 225 r chez les animaux de la série N° 65 ne provoque aucun symptôme de radiolésions cutanées; la dose totale de 3.000 r administrée en douze fractionnements a produit seulement dans la septième semaine une épilation partielle qui a atteint son maximum dans la neuvième semaine, mais même à ce stade il ne s'agit pas d'une épilation à 100 % comme il ressort aussi de l'analyse histologique. Après 120 jours l'évolution des lésions n'était pas encore vaincue; la poussée nouvelle des poils est seulement à son début et encore très maigre. L'action de la dose fractionnée de 3.000 r n'a donc de loin pas occasionnée les réactions graves et nocives observées à la suite de la même dose donnée en une seule fois. D'autre part, nous notons en comparaison avec l'effet de la dose unique de 2.250 r un décalage notable dans l'apparition de la réaction précoce et un retard dans les manifestations tardives. La réaction rœntgenologique s'efface plus lentement sur la peau à la suite d'une irradiation opérée par fractionnement; elle réapparaît d'ailleurs aussi plus lentement. C'est là un point intéressant, dont il faut tenir compte en radiothérapie. Nous nous croyons par conséquent en droit de fixer les indices suivants en ce qui concerne l'application fractionnée et espacée d'une dose de Rayons X :

10 × 225 r = 2.250 r : seuil de l'épilation partielle.
12 × 250 r = 3.000 r : seuil d'une épilation à 60 %.
15 × 250 r = 3.750 r : seuil d'une épilation à 100 %.
15 × 300 r = 4.500 r : Cette dose ne nous a pas encore permis d'atteindre le seuil supérieur pour obtenir une épilation à caractère d'alopécie définitive.

C. Résultats obtenus par l'irradiation fractionnée ou non-fractionnée sur la peau de lapins préparés.

Le troisième groupe des animaux qui a été soumis à un régime préparant et lipoïdogénétique et dont chaque individu a reçu dans ce but journellement 0,2 gr. d'extrait de peau per os n'a montré par l'application d'une dose unique et massive de Rayons X, toutes les autres conditions étant égales, aucune variation en comparaison avec le groupe 2; l'extrait de peau n'a par conséquent aucune action sensibilisatrice sur la peau; l'animal exposé à une irradiation massive de 2.250 r montrait par contre une résistance augmentée en comparaison avec le groupe d'animaux N° 62 et 63, qui ont été employés comme témoin sans aucun régime préalable. On n'a pas pu constater dans cette série de radiolésions de la peau,

ni d'épilation et les phénomènes observés sur le lapins de ce groupe peuvent être mis au même niveau que ceux que nous avions constatés dans le groupe 2. Il y a donc par conséquent une grande différence dans la réaction cutanée consécutive à une irradiation de 2.250 r entre le groupe des animaux témoins et irradiés par doses uniques, et les deux autres groupes, dont l'un comprend des lapins préparés et ayant reçu une dose massive unique et l'autre des animaux non préparés, mais irradiés par fractionnement.

Au moyen d'une irradiation unique de 3.000 r le troisième groupe (Lapins N° 68) présente les phénomènes d'épilation qui par comparaison avec les groupes témoins a été retardée de plusieurs semaines. Cependant cette réaction a évolué beaucoup plus rapidement en comparaison avec celle du groupe irradié au moyen de doses fractionnées. Aussi l'effet tardif a été plus prononcé et on a noté ici une épilation complète suivie seulement d'une repoussée maigre de poils après 120 jours d'observation. Les animaux ont été soumis à un contrôle encore plus étendu et ont recouvré intégralement toute leur fourrure après 210 jours environ. Les radiolésions étaient par conséquent beaucoup moins prononcées que celles observées sur les animaux irradiés par doses massives et non préparés préalablement. L'effet destructeur sur la peau est cependant toujours très marqué, comme il résulte de l'analyse histologique effectuée sur les tissus de l'animal N° 68 c. L'augmentation de la radiorésistance due au régime préparatoire lipoïdogénétique au moyen de l'extrait de peau devient le plus démonstratif dans les expériences sur les lapins N° 73 et 74; l'effet précoce occasionné par la forte dose massive unique de 3.750 r a été décalé d'environ 5 semaines; l'effet tardif est fortement réduit et on ne peut constater chez les animaux préparés ni atrophie typique, ni radionécrose. Après une periode de 20 à 22 semaines les poils ont réapparu mais en partie dans un état atrophique.

Malheureusement il nous a été impossible de réaliser des essais comparatifs au moyen de très fortes doses fractionnées, mais il résulte de nos expériences que le régime préparant lipoïdogénétique doit aussi amener dans ce cas une radiorésistance accentuée.

Nous devons indiquer ici, pour le troisième groupe de lapins, les valeurs des indices suivants :

2.250 r : seuil d'une épilation partielle,

3.000 r : seuil d'une épilation à 100%,

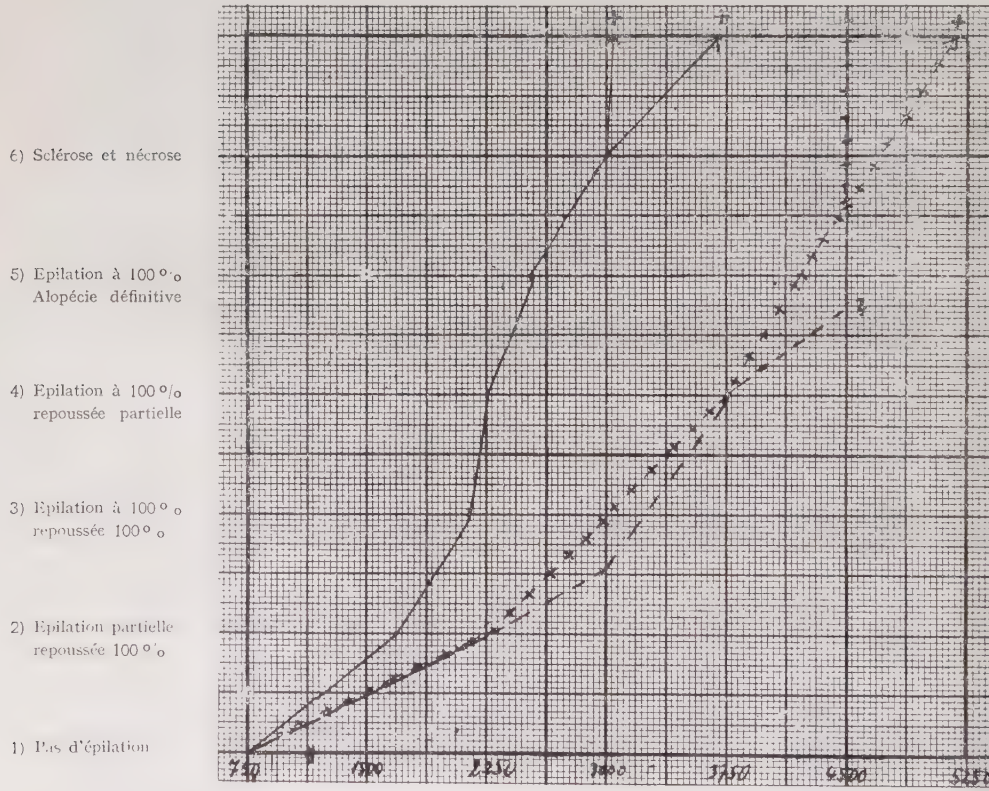
3.750 r : seuil supérieur pour une repoussée des poils de 80 à 100%,

4.200 r : seuil supérieur pour une épilation à caractère d'alopécie définitive sans apparition de phénomènes secondaires ou léthaux.

Nous synthétiserons les résultats donnés par les indices des trois groupes d'animaux dans le graphique suivant qui nous permet d'apprécier facilement la différence de l'action des Rayons X

manifestée sur le tissu cutané au cours de nos trois séries d'expériences dans lesquelles nous avons fait varier : 1° le mode d'application des doses; 2° l'état biologique du sujet par le régime préparant lipoïdogénétique.

Dans ce graphique la courbe tracée en traits continus exprime la valeur des indices chez les animaux témoins irradiés par une dose massive. La courbe en traits interrompus indique les valeurs des indices chez les animaux non préparés, mais soumis à des doses fractionnées. La troisième courbe en traits et pointillés donne la valeur des indices pour les lapins préparés, au moyen du régime lipoïdogénétique et soumis à une irradiation unique et massive. En abcisses nous avons inscrit les différentes doses de Rayons X en unités r et en ordonnées l'échelonnement des différents seuils des phénomènes radiologiques.



GRAPHIQUE No 1.

——————— Dose unique ; Animal témoin.
— — — — — — Dose fractionnée ; Animal témoin.
+ + + + + + + Dose unique ; Animal préparé.

En résumé nous pouvons par conséquent émettre les conclusions suivantes: Des Rayons X émis par la source électrique indiquée précédemment, filtrés à travers un filtre de cuivre de 2 millimètres d'épaisseur et un filtre d'aluminium de 1 millimètre d'épaisseur à une distance focale de 30 ou de 40 centimètres et appliqués sur la peau ventrale du lapin dans un champ de 48 centimètres carrés de surface occasionnent :

1° Chez l'animal témoin par application en dose unique de 2.000 r, une épilation intégrale à 100% suivie d'une nouvelle poussée des poils à 100%.

Par la dose unique de 3.000 r, une épilation complète et définitive suivie de radiosclérose et -nécrose aboutissant souvent à la mort par cachexie de l'animal en expérience.

2° Chez l'animal préparé par application d'une dose unique de 3.000 r, une épilation intégrale à 100% suivie d'une nouvelle poussée des poils à 100%. Le seuil supérieur d'une épilation définitive sans production de radiolésions profondes généralisées est relevé par le régime préparant lipoïdogénétique à environ 4.200 r. Des altérations profondes généralisées doivent apparaître dans ce cas par l'administration de doses situées entre 4.500 r et 5.000 r.

Le rapport de la tolérance de la peau vis-à-vis des Rayons X chez les lapins préparés au moyen d'hormones cutanées à la même tolérance de l'animal témoin non préparé est exprimé par la fraction : 3/2.

3° Chez l'animal non préparé par application en dose fractionnée et espacée de 2.250 r ou 3.000 r des phénomènes négatifs en ce qui concerne l'épilation. Dans ce cas le seuil de l'épilation intégrale à 100% suivie d'une poussée nouvelle des poils à 100% est à peu près situé à 3.750 r. Le seuil d'une épilation intégrale à 100% suivi d'une alopécie définitive n'a pas pu être atteint même au moyen d'une dose de 4.500 r espacée en 15 fractions. De ce fait on peut déduire que le fractionnement en 10 ou 15 portions du rayonnement augmente la radiorésistance cutanée du lapin dans le rapport de 2 à 1. Nous n'avons, à notre grand regret, pas pu fixer jusqu'à présent, si cette radiorésistance peut être augmentée encore par une préparation simultanée du lapin au moyen d'un régime lipoïdogénétique, mais nous nous croyons en droit, vu les résultats probants des autres expériences, de supposer aussi ici un effet positif.

Chapitre III.

Phénomènes apportés par l'irradiation sur la glande génitale mâle du lapin ou du cobaye en fonction du mode d'application du rayonnement et de l'état biologique de l'animal.

Au cours de l'exposé que nous avons donné dans les chapitres précédents, nous avons insisté sur les modalités et la technique de nos expériences : il nous a été ainsi donné de fixer dans nos premiers essais, la quantité de rayonnement, appliqué par dose unique, nécessaire pour produire une stérilisation de la glande génitale. Les analyses histologiques exécutées ensuite à des périodes différentes nous ont permis de constater si nous avons affaire à une stérilisation temporaire ou à une stérilisation définitive.

Dans ces examens préliminaires nous nous sommes aperçu que la période de latence touchaît à son terme au vingtième jour environ; il était indispensable par conséquent de réaliser nos premières investigations entre le 4e et le 30e jour après l'irradiation, afin de contrôler l'effet précoce dû au rayonnement. La période intermédiaire entre le 60e et le 70e jour a été adoptée par nous pour contrôler la marche du dépeuplement dans certains cas, dans d'autres la nature et la vitesse de la régénération, enfin les stades où le maximum est atteint dans les phénomènes de radiosensibilité. La troisième période (après 120 jours) nous a servi dans le contrôle de l'effet tardif.

Nous avons pu nous rendre compte qu'une dose de 3.000 r appliquée à dose massive unique dans les conditions de notre protocole d'expériences, produit des radiolésions profondes et souvent généralisées à tel point que nos 2 lapins de la série 69 sont morts spontanément à la suite d'une cachexie rœntgenologique dans la 9e et la 11e semaine après l'irradiation. L'analyse histologique effectuée le 22e et le 64e jour après l'irradiation nous a montré une stérilisation apparemment complète le 22e jour. Les cellules séminales faisaient complètement défaut à cette période, les cellules de Sertoli étaient cependant conservées et les coupes du deuxième animal nous ont permis, malgré l'état précaire du matériel (mort spontanée), de conclure qu'un repeuplement parait certain après une période latente assez longue. L'interstitiel était très difficilement colorable et dans un état nécrotique très prononcé. D'autre part on a pu voir dans le chapitre précédent que l'action de cette dose de Rayons X sur le tissu cutané avait atteint

un degré de nocivité à son maximum, nous nous croyons par conséquent en droit de déclarer qu'il est impossible de déterminer par dose unique et massive la stérilité de la glande génitale mâle du lapin sans produire chez cet animal des lésions graves de la peau.

Ayant ainsi établi que le seuil minimum de la stérilisation des testicules du lapin par irradiation massive et unique était donné par la quantité de 3.000 r, nous avons repris la marche de nos expériences selon les indications données dans le Tableau II en employant les 3 variables envisagées : action des Rayons X sur le testicule de lapin normal par application d'une dose massive et unique; action des Rayons X sur le testicule de lapin normal par application de la même dose fractionnée et étalée; action des Rayons X sur le testicule de lapin préparé par un régime lipoïdogénétique par application de la dose massive et unique. Nous ne jugeons pas utile de décrire ici dans tous les détails le rapport de l'analyse histologique de tous ces animaux; nous nous contenterons de donner ci-dessous les faits caractéristiques qui nous ont permis de nous faire une idée exacte sur la valeur des différentes modalités techniques employées par nous en ce qui concerne la marche progressive de la stérilisation, la radiosensibilité ou la radiorésistance des différents éléments de la lignée séminale et de la glande interstitielle, et la nature du repeuplement.

A. Irradiation au moyen de doses de Rayons X uniques et massives :

a) Analyses histologiques.

Lapin N° 60 : Témoin irradié avec une dose totale de 750 r non fractionnée, tué après 129 jours :

Les testicules paraissent normaux; la régénération a été complète il existe une abondante et active élaboration spermatique; tous les tubes séminifères fonctionnent normalement; la glande interstitielle, quoique très peu abondante, est normale (figure 2).

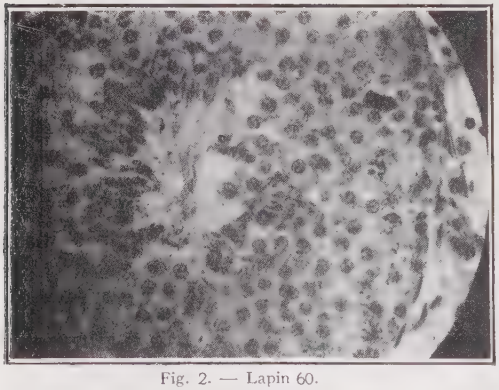


Fig. 2. — Lapin 60.

Testicule normal, régénération complète, abondante et active élaboration spermatique.

Lapin n° 61 : Témoin irradié avec une dose totale de 750 r non fractionnée, tué après 62 jours :

Quelques tubes séminifères sont atrophiques, mais ils conservent néanmoins leur syncytium sertolien; dans d'autres tubes nous pouvons con-

stater la présence des cellules sertoliennes, des spermatogonies et même des spermatocytes. Dans d'autres tubes enfin nous observons tous les éléments de la lignée séminale; malgré que la régénération ne soit pas complète dans quelques tubes, nous nous croyons en droit de conclure ici que le repeuplement complet de toute la glande séminale aurait été définitif si l'animal n'avait pas été sacrifié. Le tissu interstitiel était normal.

Lapin N° 61 a : Témoin irradié avec une dose totale de 750 r non fractionnée, tué après 5 jours :

Les tubes séminifères montrent au premier examen un aspect normal, mais une analyse plus attentive permet de constater que les spermatogonies font presque complètement défaut; les spermatocytes sont présents, mais leur noyau a subi des modifications intéressant la chromatine et consistant en une sorte de fonte; cette modification rend toute démarcation entre spermatocyte et spermatides très peu nette. Dans quelques tubes on constate un nombre assez important de spermatocytes en dégénérescence complète, à l'état de pyknose ou de chromatolyse. D'autres tubes, paraissant à première vue complètement remplis, présentent un contenu uniquement formé par des spermatides qui, par suite du manque des autres éléments ont obéi à un mouvement centrifuge et ont rempli ainsi tout le tube. Ce fait ne peut être expliqué que par l'évolution des spermatocytes ayant résisté à l'action des Rayons X donnant naissance aux spermatides, mais le manque de spermatogonies disparues par suite de l'action du rayonnement a empêché la production nouvelle de spermatocytes de sorte que ces deux groupes d'éléments manquent complètement et leur place a été occupée par les spermatides, qui se sont ainsi accumulées dans la lumière de ces tubes.
Les cellules de SERTOLI et les spermatozoïdes sont intacts ainsi que la glande interstitielle (fig. 3).

Lapin N° 62 : Témoin irradié avec une dose totale de 2.250 r non fractionnée, tué après 121 jours :

La régénération des tubes séminifères est seulement partielle, quelques tubes sont réduits au syncytium sertolien; celui-ci n'a subi aucune modification et se trouve conservé normalement dans tous les tubes;

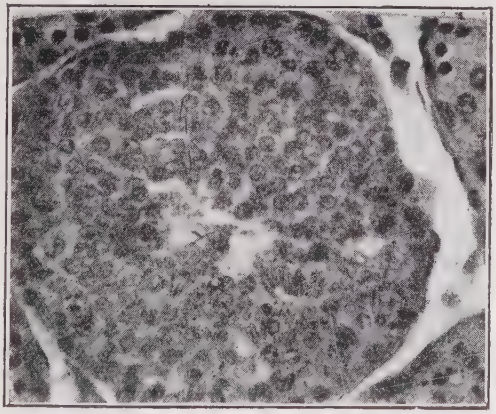


Fig. 3 — Lapin 61a (5 jours).

Absence de Spermatogonie. Spermatocytes en dégénérescence à l'état de pyknose et de chromatolyse. Démarcation peu nette entre spermatocytes et spermatides.

quelques-uns des tubes renferment des spermatogonies et des spermatocytes normaux ; les éléments plus avancés de la lignée séminale font défaut. D'autres tubes renferment des spermatogonies et des spermatocytes au stade pachytène. De toute façon, vu la conservation intégrale du syncytium nourricier et la présence de spermatogonies et de spermatocytes plus ou moins modifiés, il est impossible de conclure à une stérilisation définitive, la régénération doit être envisagée comme positive après une période déterminée. La glande interstitielle est très volumineuse, mais sans autres modifications (fig. 4).

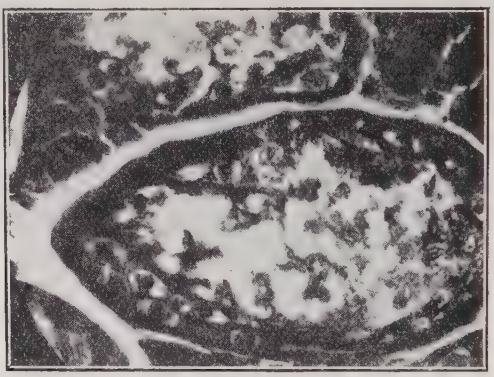


Fig. 4. — Lapin 62.

Tubes renfermant des cellules de Sertoli non modifiées et des spermatogonies jeunes.

Lapin N° 63 : Témoin irradié avec une dose totale de 2.250 r non fractionnée, tué après 32 jours :

Les tubes sont pour la plupart vidés de l'épithélium séminal; celui-ci est réduit au syncytium sertolien qui est conservé intégralement et sans modifications. D'autres tubes moins nombreux renferment aussi quelques rares éléments placés entre les cellules nourricières, s'en différenciant cependant par leurs noyaux. Ceux-ci sont très irréguliers, polymorphes, triangulaires ou en forme d'as de pique, très acidophiles. Au centre on constate la présence d'un grand nucléole. Le protoplasme est très clair, hyalin et la membrane nettement délimitée. Ces cellules sont par conséquent différenciables des cellules de Sertoli de même que des spermatogonies poussiéreuses; elles paraissent être des éléments destinés à la production des cellules germinatives et on peut le considérer comme un préstade des spermatogonies, mais le plus souvent on remarque des canalicules ne contenant que des cellules de Sertoli, des spermatides ou des spermatozoïdes. L'interstitiel est

abondant et normal. La glande doit se trouver à cette période à l'état extrême du dépeuplement; la régénération parait imminente (fig. 5 et 6).

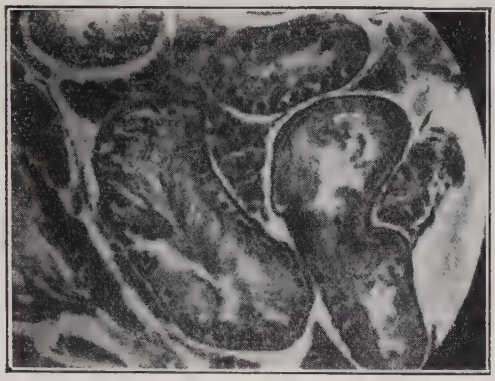


Fig. 5. — Lapin 63.

Tubes renfermant des cellules de Sertoli normales et des cellules à noyaux irrégulières, polymorphes, très acidophiles ; préstade des spermatogonies.

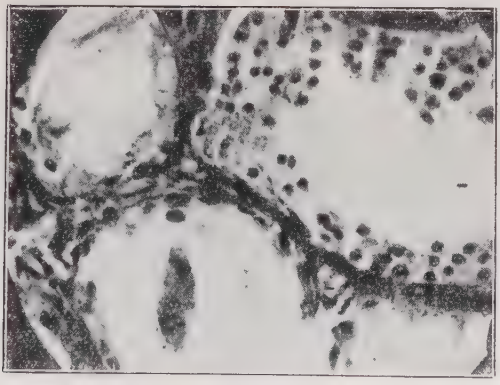


Fig. 6. — Lapin 63.

Tubes ne renfermant pas de cellules de Sertoli et de spermatides.

Lapin N° 63 a : Témoin irradié avec une dose totale de 2.250 r non fractionnée, tué après 5 jours :

Les parois des tubes séminifères sont tapissées par des éléments sertoliens; les spermatogonies font presque complètement défaut; les spermatocytes et les spermatogonies peuvent se trouver dans certains canalicules en très petit nombre; on rencontre

plutôt dans la lumière des tubes des rudiments de ces éléments. On note l'absence complète de mitose; la plupart des canalicules renferment des spermatides et des spermatozoïdes dans un état inaltéré et de constitution parfaite. De place en place on observe aussi des cellules géantes dérivant des spermatides en voie de dégénérescence. On note ici un stade de dépopulation caractérisé principalement par la présence de cellules de SERTOLI, de spermatides et de spermatozoïdes. Le tissu interstitiel ne présente, sauf une légère hypertrophie, pas d'autres modifications (fig. 7).

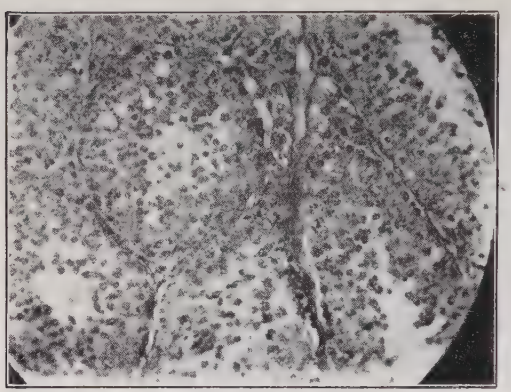


Fig. 7. — Lapin. €3a

Cellules de Sertoli, rares spermatogonies et spermatocytes à l'état de pyknose. La plupart des canalicules renferment des spermatides et des spermatozoïdes. Remarquer aussi les cellules géantes dérivant des spermatides en dégénérescence.

Lapin N° 73 : Témoin irradié avec une dose totale de 3.750 r non fractionnée, mort spontanément le 66e jour après l'irradiation.

L'examen histologique du testicule de ce lapin nous a montré une atrophie très prononcée, mais les cellules de SERTOLI ne semblent guère altérées dans la plupart des cas; leur nombre est sensiblement normal. Les autres éléments de la lignée séminale font complètement défaut. La glande interstitielle, par suite du ratatinement des canalicules séminifères a subi une hypertrophie appréciable et facilement constatable, mais sans aucune lésion apparente (fig. 8).

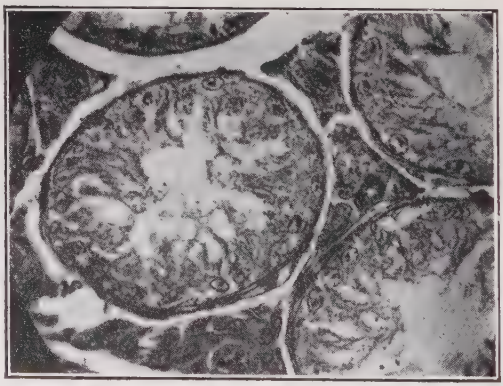


Fig. 8. — Lapin 73.

Tubes atrophiques, cellules de Sertoli guère altérées. Absence des autres cellules séminales.

b) *Examen cytologique.*

L'examen cytologique de ces diverses coupes provenant des lapins expérimentés nous a permis de faire les constatations suivantes:

Les cellules de SERTOLI présentent en général une structure normale et ne semblent pas atteintes par l'irradiation la plus massive que nous ayons appliquée. Mais à part ces cellules nourri-

cières normales, nous avons pu mettre en évidence des cellules intermédiaires entre ces dernières et les spermatogonies, possédant des noyaux polymorphes à nucléole éosinophile caractéristique, un protoplasme hyalin et finement réticulé et une membrane nettement limitée. Ces cellules sont de dimension plus réduite que les spermatogonies normales; nous avons pu les mettre en évidence principalement dans les coupes du lapin N° 63 irradié avec une dose moyenne de Rayons X de 2.250 r et tué après 32 jours. Il paraît donc qu'à cette période et dans nos conditions d'irradiation nous avons touché le seuil extrême de la dépopulation et le seuil inférieur de la régénération, à laquelle ces éléments prennent la part la plus active en se différenciant ultérieurement en spermatogonies souches.

En ce qui concerne les spermatogonies on peut, en suivant nos observations histologiques et surtout celles relatives à la série des animaux N° 60, 61, 61a, facilement se rendre compte que ce sont ces éléments qui sont les plus radiosensibles. Dans les coupes provenant de testicules irradiés à l'aide de doses massives fortes, ces éléments manquent constamment, mais ils ne sont pas seuls à faire défaut et pour poser des conclusions définitives, il faut considérer surtout des testicules irradiés au moyen de doses faibles et prélevés très peu de temps après l'irradiation. Ainsi chez le lapin N° 61a nous constatons la présence de spermatogonies très petites; examinées à l'immersion on voit que les noyaux de ces cellules sont dans un état de pyknose caractérisée par des mitoses nécrotisées; le protoplasme présente une éosinophilie très marquée et se colore électivement en rouge par l'hématoxyline-éosine; dans la plupart des cas nous n'observons que des cellules colorées d'une façon homogène en rouge et des vestiges de chromatine provenant de la lyse du noyau. Cette chromatine même prend une coloration rosâtre; cette acidophilie paraît constituer un caractère typique de la nécrotisation des phases mitotiques. En examinant d'autre part à la même période les testicules irradiés avec une dose massive de 2.250 r nous remarquons l'absence complète de spermatogonies tandis que les spermatocytes et les spermatides existent encore en nombre variable. Ceci prouve la plus grande radiosensibilité des spermatogonies et la marche renversée de l'atrophie testiculaire consécutive à l'irradiation en comparaison avec l'atrophie provenant de traumatismes tels que ligatures, choc etc., mais dans la même préparation on constate que la radiolésion se manifeste aussi vis-à-vis des spermatocytes; ces éléments dégénèrent en général par chromatolyse ou par pyknose; les spermatocytes de premier ordre sont moins sensibles que les éléments en mitose dont les altérations radiologiques sont caractérisées par des agglomérations nucléaires peletonnées; ces éléments de la lignée séminale subissent à la suite d'irradiations massives de 2.250 r ou de 3.000 r des desquamations et à ce stade ils ressemblent à des spermatides hypertrophiées.

Les spermatides subissent par des doses massives de 2.250 r, tout d'abord une augmentation de volume et on note par conséquent une grande variabilité dans la taille de ces éléments; il est possible de trouver des cellules de cette nature mesurant de 4 µ à 9 µ, tandis que la valeur normale des spermatides est, d'après Régaud (1) située entre 5 µ, 3 et 6 µ.

Regaud désigne ce phénomène sous le terme d'*anisocytose* des spermatides et c'est le résultat d'une altération latente des spermatocytes consécutive à l'irradiation, altération qui n'empêche pas l'évolution définitive de ces éléments, mais qui aboutit à des formations ultérieures anormales et Regaud appelle ce phénomène des « radiolésions hérédo-cellulaires. » On doit supposer que les spermatozoïdes résultant de ces lignées cellulaires sont incapables, malgré leur apparence cytologique normale d'assurer une reproduction normale.

c) *Observations générales :*

De toutes ces observations nous pouvons tirer les conclusions générales suivantes, après les avoir collationnées avec les résultats des recherches antérieures aux nôtres :

1° *Variation des lésions testiculaires suivant l'intensité de l'irradiation :* Les testicules des rongeurs en général sont très sensibles à l'action des Rayons X; les testicules de lapin sont plus sensibles à l'irradiation que ceux des cobayes. La gravité des lésions déterminées dans les testicules dépend des doses auxquelles ceux-ci ont été soumis. Il est possible à volonté de stériliser, au moyen des Rayons Rœntgen, complètement les testicules ou au contraire de déterminer les lésions plus ou moins graves aboutissant à un dépeuplement de la glande séminale par destruction des éléments cellulaires les plus sensibles seuls.

Le résultat final d'une irradiation se manifeste après une période de latence égale à 3 ou 4 semaines. A cette époque, suivant l'intensité de l'irradiation, les cellules séminales achevant leur évolution sont éliminées sous forme de spermatozoïdes et les tubes séminaux ne sont plus revêtus que par le syncytium nourricier. D'autre part, un effet précoce est constatable dès le 4e ou le 5e jour après l'irradiation et se manifeste en employant des doses de Rayons X définies, pas trop fortes, au niveau des cellules les plus sensibles. Si la dose a déterminé une stérilisation temporaire seulement, on constate au bout de 4 à 5 semaines une phase comprenant à la fois le seuil ultime du dépeuplement et le seuil de début de repeuplement.

2° *Action des Rayons X sur le syncytium nourricier :* Les cellules de Sertoli sont sensibles à l'action des Rayons X, mais cette sensibilité est beaucoup moins marquée que celle des éléments de la lignée spermatique. C'est ainsi que nous avons pu constater lors de nos expériences, des tubes séminifères dépourvus

de toute autre cellule spermatogène, sauf les cellules de SERTOLI. Ces dernières sont le plus sensibles lorsqu'elles se trouvent dans leur période de repos, par contre la radiorésistance du tissu nourricier est peu prononcée d'après REGAUD (1).

Une irradiation intense provoque la dégénérescence des cellules de SERTOLI; on voit alors sous le microscope des petits noyaux ratatinés qui disparaissent avec le temps.

Dans le cas ou le syncytium nourricier ne porte que des lésions légères il est capable d'une réparation rapide et conserve alors toutes ses propriétés élaboratrices et phagocytaires; tous les éléments nécrotisés de l'épithélium séminal sont résorbés par le syncytium nourricier sans aucune intervention des leucocytes. Ces constatations faites par REGAUD et TOURNADE (69) ont été vérifiées aussi par nous. Mais d'autre part, il semble que ce tissu prenne aussi une part active dans la régénération des tubes séminifères stérilisés temporairement par l'action de hautes doses massives de Rayons X. Les observations d'ordre cytologique faites par nous lors de l'examen des coupes du lapin N° 63, qui nous ont permis de mettre en évidence des cellules nettement différenciées des cellules de SERTOLI d'un côté et des spermatogonies de l'autre semblent étayer ce fait déjà mentionné par SCHINZ et SLOTOPOLSKY (17) et STIEVE (70) dans l'étude des testicules soumis à l'irradiation et par BOUIN (71) dans l'atrophie testiculaire résultant de ligatures du canal déférent.

3° *Action des Rayons X sur les cellules de la lignée spermatique*:

Les cellules germinatives de l'épithélium séminal sont très inégalement sensibles à l'action des Rayons X. Ce sont en effet les cellules les plus jeunes, celles qui ont à subir le plus grand nombre de karyokynèses, aboutissant au stade adulte de spermatozoïdes, qui sont les plus sensibles; ce sont les spermatogonies.

α) *Action sur les spermatogonies :* Ces cellules se divisent après leur génération en cellules-souches et cellules croûteleuses. Une irradiation très modérée arrête leur mitose et la disparition des spermatogonies persiste environ 3 à 4 semaines. Elles sont tuées par nécrose directe. Quand les spermatogonies ont été arrêtées dans leur multiplication un dépeuplement de l'épithélium séminal se produit, mais quatre à cinq semaines après l'irradiation les spermatogonies qui ont échappé aux radiolésions recommancent leur évolution active et l'épithélium séminal se repeuple. Si l'altération est plus profonde, de nouvelles cellules-souches paraissent être engendrées à partir du tissu nourricier pour contribuer à la régénération de l'épithélium séminal. La destruction des spermatogonies semble, par conséquent, ne pas amener une stérilisation definitive du tube séminal, qui doit dépendre de modifications profondes dans le syncytium nourricier. Les doses de

Rayons X nécessaires et suffisantes pour détruire les spermatogonies n'ont pas d'action nocive sur les autres cellules séminales moins sensibles vis-à-vis de l'irradiation; ces éléments continuent à vivre et achèvent leur évolution au stade spermatozoïde. Mais comme il ne naît pas de nouveaux spermatocytes, l'azoospermie se produit au bout d'un certain temps.

Nous voyons donc que le phénomène du dépeuplement ainsi que celui du repeuplement dépend en premier lieu du degré de lésion des spermatogonies; le repeuplement s'instaurera, si après l'irradiation quelques spermatogonies-souches ont échappé à l'action destructive des Rayons X, mais la stérilisation ne sera pas irrémédiable si toute les spermatogonies ont été tuées, car sans modifications profondes du tissu nourricier la régénération est encore possible par l'engendrement de nouvelles spermatogonies à partir du tissu nourricier.

β) *Action sur les spermatocytes et spermatides* : Les spermatocytes jeunes, au moment de leur naissance à partir des spermatogonies croûteleuses, sont aussi sensibles aux Rayons X, tandis que les spermatocytes plus âgés et les spermatides sont beaucoup plus réfractaires à l'action des ces Rayons. Au moment où les spermatogonies disparaissent, ces éléments se déplacent de la lumière du tube séminal vers la périphérie et parviennent à occuper alors les positions des spermatogonies. Une irradiation intense par contre détruit aussi ces cellules; elles subissent des modifications latentes et les Rayons X agissant surtout sur la chromatine des noyaux relèvent des malformations congénitales, des monstruosités qui apparaissent au moment de la karyokinèse (Regaud et Blanc) (13). Toutes ces cellules en voie de dégénérescence sont résorbées par la syncytium nourricier.

γ) *Action sur les spermatozoïdes :* Les Rayons X n'affectent pas l'aspect normal des spermatozoïdes, mais ceux-ci perdent leur mobilité et leur fonction fécondatrice.

4° *Action des Rayons X sur la glande interstitielle :* Une dose modérée de Rayons X ne produit aucune lésion dans la glande interstitielle; au moment où les tubes séminaux sont devenus aspermatogènes le tissu interstitiel peut augmenter de volume (hypertrophie), mais une irradiation forte détermine finalement une réduction de la glande qui devient atrophique.

5° *Action des Rayons X sur l'épididyme :* Les Rayons X ne produisent aucune altération dans l'épididyme. Étant un véritable réservoir de spermatozoïdes, l'épididyme se vide peu à peu, par suite de l'arrêt de la spermatogénèse dans le testicule irradié au moyen de doses stérilisantes.

δ) *Déductions définitives sur l'action d'une dose de Rayons X* appliquée par une irradiation unique et massive sur le testicule du lapin.

Il est possible de détruire la glande séminale du testicule et de déterminer une stérilisation définitive par une seule irradiation massive; mais dans ce cas il faut avoir recours à des doses considérables de Rayons X et ces doses produisent alors des lésions brutales de dégénérescence. On constate, en effet, dans des cas pareils trois ou quatre semaines après l'irradiation une diminution notable du volume du testicule qui peut être réduit jusqu'à la moitié du volume de l'organe normal. La glande mâle présente alors une consistance molle, devient grisâtre et laisse écouler, lorsque on la coupe, un liquide clair. Si on laisse vivre l'animal plus longtemps on constate 6 ou 8 semaines après l'irradiation, l'apparition d'une radionécrose très peu prononcée accompagnée de lésions cutanées profondes, devancée par une forte épilation. Nous n'avons, au cours de nos expériences, en travaillant dans les conditions données, jamais pu obtenir la stérilisation complète et définitive du testicule du lapin par l'application d'une dose unique sans produire des lésions cutanées très graves et des modifications généralisées (3.750 r). Ainsi nous pouvons confirmer les résultats signalés par Ferroux et Regaud (53).

De nos expériences nous pouvons émettre les considérations suivantes : La dépopulation du testicule de mammifères consécutive à une irradiation se manifeste en premier lieu par une inhibition des spermatogonies et dans des coupes provenant de la glande génitale mâle, soumise à une irradiation faible unique, examinées au moment le plus favorable. nous constatons la présence des cellules suivantes : cellules de Sertoli, spermatocytes, spermatides et spermatozoïdes. Les tubes séminaux dans lesquels les stades évolutifs se trouvaient à des phases karyokinétiques plus adultes, nous montrent pour les mêmes conditions, soit la présence de cellules de Sertoli, de spermatocytes et des spermatides; les spermatozoïdes ont été évacués à la suite de leur maturation; soit encore une phase caractérisée par la présence de cellules de Sertoli, de spermatocytes et de spermatozoïdes; les spermatides faisant complètement défaut par suite de leur transformation en spermatozoïdes. Une période plus avancée a pour particularité la présence seulement de cellules de Sertoli, de spermatides et de spermatozoïdes, les spermatocytes s'étant transformés en spermatides, les éléments spermatogonies et spermatocytes ne sont plus représentés.

Ces diverses modalités consécutives à une irradiation faible par dose unique étudiées dans une période très rapprochée de l'irradiation constituent le premier et le deuxième stade du dépeuplement (fig. 3).

Par une irradiation plus forte appliquée par dose unique, on arrive à déceler un stade de dépeuplement plus avancé, caractérisé par la présence seulement de cellules de Sertoli et de sper-

matides; ces dernières occupent alors tout le volume interne du tube séminal, jusqu'à la périphérie dans la zone des cellules de Sertoli. Ces spermatides se transformant en spermatozoïdes disparaissent aussi par la maturation et on constate alors dans les canalicules la présence de cellules de Sertoli et de spermatozoïdes. Ces deux images histologiques représentent le troisième stade du dépeuplement (fig. 6 et 7).

Si la dose d'irradiation a été suffisante pour amener une stérilisation temporaire assez prononcée ou une stérilisation définitive, on obtient le quatrième stade du dépeuplement, caractérisé par des tubes séminaux ne renfermant que des cellules de Sertoli; tous les éléments de la lignée séminale faisant défaut. Cet état n'est cependant pas toujours net, car il y a superposition de la dernière phase du dépeuplement et de la première du repeuplement; ce phénomène peut déjà troubler l'image du troisième stade de dépeuplement (fig. 8 et 5).

Pour une dose d'irradiation extrêmement importante et massive, on doit arriver à produire le cinquième stade du dépeuplement qui conduit à une stérilisation complète et définitive de la glande séminale mâle déterminée par des altérations radiologiques profondes intéressant aussi le tissu nourricier. Nous n'avons cependant, au cours de nos expériences, pas atteint cet état, étant donnée la mort prématurée de nos animaux irradiés par des doses uniques très massives.

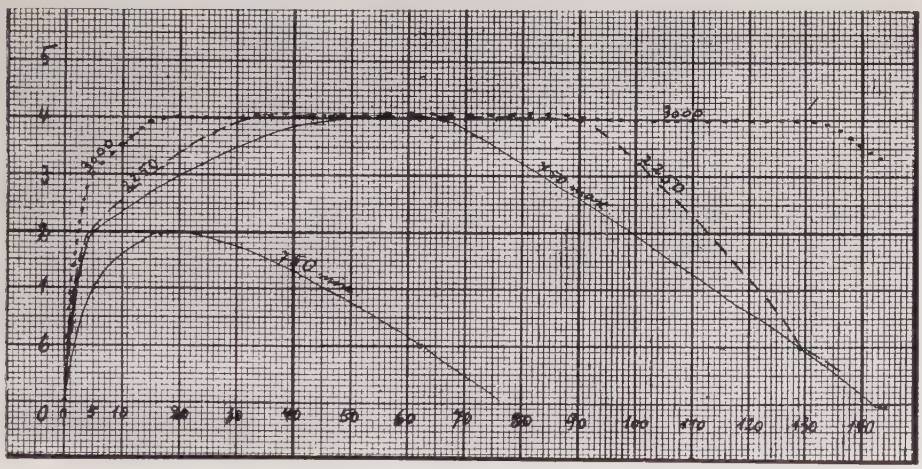
Le repeuplement s'opère à partir des spermatogonies ou, si les radiolésions ont été extrêmement sévères, c'est le syncytium nourricier qui doit prendre une part active dans la régénération de la glande séminale; ce sera le sixième stade de notre échelle (fig. 4 et 2).

Ces différents stades du dépeuplement et du repeuplement établis nous donnerons dans le tableau qui suit les doses et les temps qui nous ont permis de fournir les observations précédentes :

Si nous tenons compte que l'effet de l'irradiation est fonction de la dose appliquée et de la période de temps déterminée par les seuils inférieurs de l'apparition des radiolésions et de leur disparition en passant par le seuil maximum, nous pouvons exprimer les résultats obtenus par un graphique dans lequel on a porté en ordonnées les périodes de temps et en abcisses les effets constatés et exprimés par les stades de dépeuplement que nous venons de fixer; les courbes représentent la variation des facteurs temps et effet pour chaque dose appliquée.

Tableau IV

Lapin N°	Doses de Rayons X	Moment de l'examen après l'irradiation	Stade de dépeuplement ou de repeuplement
61 *a*	750 R	5 jours	1 et 2
61	750 R	62 jours	4 et 6
60	750 R	129 jours	6
63 *a*	2250 R	5 jours	2
63	2250 R	32 jours	4
62	2250 R	121 jours	4 et 6
69 *a*	3000 R	22 jours	4
69 *b*	3000 R	64 jours	4
73	3750 R	66 jours	4



GRAPHIQUE N° 2.

Si nous considérons ces différentes courbes, nous pouvons conclure que pour les doses de 750 r et de 2.250 r le maximum d'effet lésant est atteint dans une période de temps très rapprochée de la fin de l'irradiation ne dépassant dans aucun cas 20 à 30 jours. La durée de ce phénomène, une fois le maximum atteint, n'est pas très prolongée; le dépeuplement est éphémère et nous voyons bientôt le repeuplement s'instaurer de nouveau, se superposant à l'image de dépeuplement. De toute façon, au bout de 120 jours

la régénération de la glande séminale pour ces deux doses est presque définitive. Par contre l'effet d'une dose de 3.000 r s'exprime par une ascension quelque peu plus prononcée que pour les doses moins fortes, mais le maximum atteint ne dépasse pas en intensité celui consécutif aux doses inférieures; la seule différence remarquable obtenue par une irradiation au moyen de 3.000 ou 3.750 r consiste dans la longueur des stades de stérilité; en effet à ce moment la courbe forme un plateau ne variant plus dans aucun sens, dans la période située entre le 30e et le 120e jour post-irradiatoire. Mais cependant cette stérilité est toujours passagère et le retour à la régénération ne doit être fonction que du temps d'attente, si toutefois l'animal ne succombe pas par suite d'une mort radiologique.

B. *Irradiation au moyen de doses de Rayons X fractionnées et espacées :*

a) *Analyses histologiques :*

Nous donnons ci-dessous les observations histologiques qui sont d'un intérêt particulier et qui ont trait aux testicules des animaux irradiés au moyen de doses de Rayons X fractionnées et étalées :

Lapin N° 64 *c :* Témoin irradié avec une dose totale de 750 r fractionnée en 10 parties égales appliquées avec intervalles de 48 heures entre deux séances, tué après 120 jours :

Les testicules présentent des canalicules séminaux dépourvus de leur lignée séminale; les cellules de Sertoli seules sont conservées intégralement. D'autres tubes seminifères renferment, à part les cellules de Sertoli, des spermatogonies et des spermatocytes de premier ordre; l'épithélium séminal est en général très réduit en volume. Le tissu interstitiel paraît normal, malgré son augmentation de volume; les tubes séminifères montrant un état de début du repeuplement sont cependant très rares et on a l'impression d'avoir affaire à un testicule, dont les radiolésions ont déterminé un état de stérilité temporaire très avancé étant très proche du stade 4 de notre échelle.

Lapin N° 64 *b :* Témoin irradié avec une dose totale de 750 r fractionnée en 10 parties égales appliquées avec intervalles de 48 heures entre deux séances, tué après 60 jours :

L'épithélium séminal est réduit au minimum; le tissu sertolien seul est conservé; la plupart des tubes séminifères sont complètement vides; un très petit nombre de canalicules renferme encore de rares spermatides en voie de dégénérescence et formant des agglomérations de cellules géantes; le testicule se trouve à cette période dans un état de stérilité, qui peut être exprimé par le stade 4 de notre échelle.

Lapin N° 64 *a :* Témoin irradié avec une dose totale de 750 r fractionnée en 10 parties égales appliquées avec intervalles de 48 heures entre deux séances, tué après 6 jours :

Les tubes séminifères ont un aspect plus ou moins normal; examinés à l'immersion on constate que les spermatogonies font complètement défaut; dans la plupart des tubes la lignée séminale est représentée soit par des spermatocytes et des spermatides, soit par des spermatocytes et des spermatozoïdes; en général les spermatocytes sont toujours présents et ils occupent les positions des spermatogonies disparues, quelques rares canalicules situés à la périphérie ne renferment que des cellules de SERTOLI et des spermatides occupant toute la longueur des tubes, avançant jusqu'à la paroi où elles se trouvent enchevêtrées avec les cellules de SERTOLI. En somme l'état de ce testicule se trouve au stade 1 du dépeuplement, sauf pour quelques parties périphériques dont les radiolésions acquièrent les caractères des stades 2 ou 3 (fig. 9).

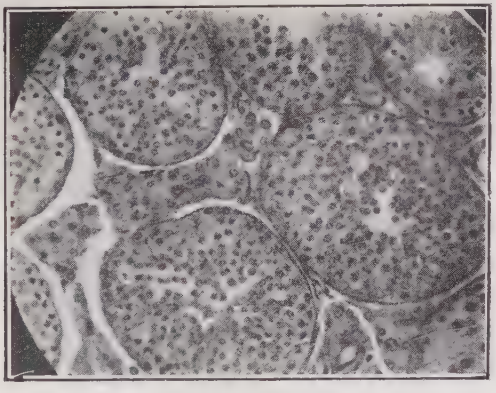


Fig. 9. — Lapin 6 a.
Tubes dont la lignée séminale est représentée par des spermatocytes et des spermatides.

Lapin N° 65 *c :* Témoin irradié avec une dose totale de 2.250 r fractionnée en 10 parties égales, appliquées à intervalles de 48 heures entre deux séances, tué après 125 jours :

Tubes séminifères des testicules dépourvus de toute la lignée séminale; les cellules de SERTOLI sont présentées en nombre réduit; le volume des testicules est en diminution de la moitié environ en comparaison avec le volume normal. Le calibre des tubes est très rétréci aussi. Les cellules de SERTOLI conservées présentent une structure histologique normale caractérisée par un aspect polymorphe et des formes plus ou moins étirées et allongées; le noyau

est pauvre en chromatine et présente au centre un ou deux nucléoles. La glande interstitielle a subi une augmentation en volume consécutive à la diminution de la glande séminale. Ce testicule, examiné après une période de 125 jours consécutive à l'irradiation, moment où nous avons pu assister pendant le cours de nos expériences à l'instauration du repeuplement, ne présente encore aucun symptôme de régénération et l'état précaire dans lequel il se trouve, montrant même une diminution du tissu nourricier, fait prévoir une stérilisation définitive; ce qui correspond au stade 5 de notre échelle.

Lapin N° 65 *b :* Témoin irradié avec une dose totale de 2.250 r, fractionnée en 10 parties égales appliquées, à intervalles de 48 heures, entre 2 séances, tué après 32 jours :

Tous les tubes sont vides; seul le tissu sertolien est conservé et ses cellules semblent partiellement dégénérées; les tubes sont ratatinés sur eux-mêmes; la « membrana propria » est épaissie nettement; le calibre des tubes est très rétréci; aucun élément de la lignée séminale n'est perceptible; l'interstitielle est très abondante. La stérilisation paraît par conséquent définitive, puisque l'action lésante des Rayons X appliqués par fractionnement se manifeste même sur le syncytium nourricier. (Stade 5).

Lapin N° 65 *a :* Témoin irradié avec une dose totale de 2.250 r, fractionnée en 10 parties égales, appliquées par intervalles de 48 heures entre deux séances, tué après 6 jours :

Une partie des tubes séminifères est complètement dépourvue des éléments séminaux, sièges de la karyokinèse; la plupart des

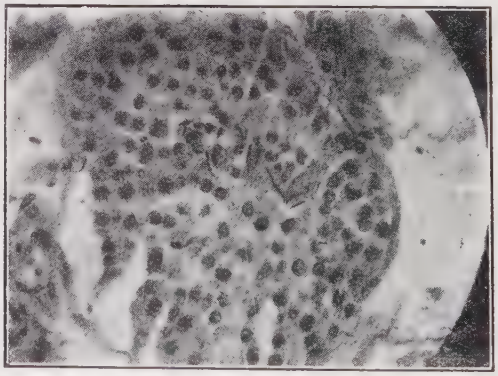


Fig. 10. — Lapin 65a.
Cellules de Sertoli, spermatides présentant de grandes variations dans leur volume, à l'état d'anisocytose, spermatozoïdes.

canalicules montrent la présence de cellules de SERTOLI, de spermatides et de spermatozoïdes ou l'une ou l'autre seulement de ces cellules séminales; dans ce cas les spermatides ont pour la plupart subi une altération profonde, elles sont agglomérées en pelotons, présentent des grandes variations dans leur volume, qui dépasse en général la moyenne normale et elles paraissent arrivées à l'état d'anisocytose caractérisée. La glande interstitielle ne présente pas de modifications. Ce testicule se trouve d'après les données que nous venons d'indiquer dans le stade 3 de notre classification. L'examen histologique ayant été effectué pour des causes de comparaison dans une période prématurée il est à prévoir que le stade 4 aurait été atteint quelques jours après (fig. 10).

Lapin N° 72 c : Témoin irradié avec une dose totale de 3.000 r, fractionnée en 10 parties égales appliquées à intervalles de 48 heures entre deux séances, tué après 120 jours :

Les testicules examinés par analyse histologique nous ont montré une image très peu différente de celle décrite pour le lapin N° 65 *c*, les radiolésions se sont manifestées dans ce cas aussi sur le syncytium nourricier qui paraît en voie de régression, mais qui en outre fait entrevoir des modifications cytologiques : nous remarquons une tendance marquée des cellules à prendre la forme ronde, ainsi que des modifications nucléaires. Vu ces constatations nous sommes en droit de conclure à une stérilité définitive (stade 5).

b) *Déductions définitives sur l'action d'une dose de Rayons X* appliquée par une irradiation fractionnée et espacée sur le testicule de lapin en comparaison avec les effets produits par une même dose de Rayons X appliquée par une irradiation unique et massive :

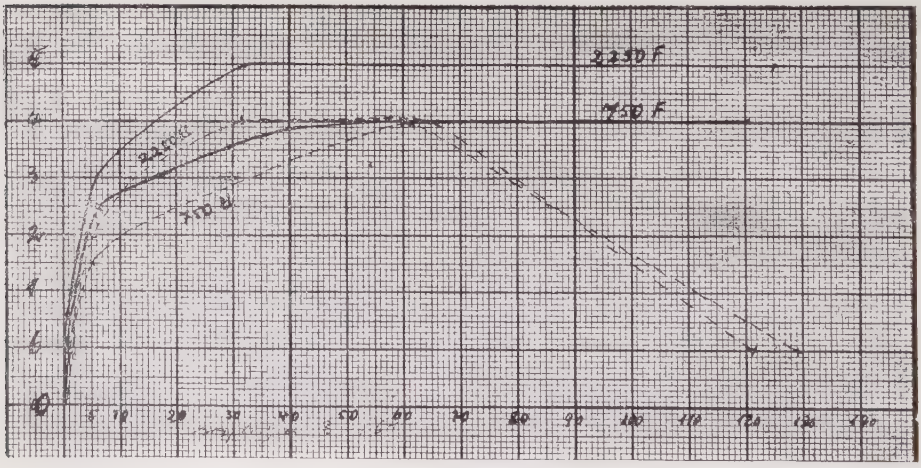
En opérant dans les conditions expérimentales que nous avons exposées antérieurement, nous pouvons conclure qu'une dose de 750 r fractionnée en 10 parties égales peut être considérée comme seuil supérieur de la stérilité temporaire du testicule. La dose de 2.250 r fractionnée en 10 parties égales atteint de toute façon déjà le seuil inférieur de la stérilité définitive étant donné les lésions profondes s'étendant même au tissu nourricier. Si on veut atteindre un état de stérilisation définitive, la dose de 2.250 r fractionnée suffit donc pour arriver à ce but.

Si nous comparons les effets apportés par les irradiations massives uniques avec ceux des doses administrées par fractionnement, nous pouvons donner le tableau suivant :

Tableau V

Doses de Rayons X non fract.	Doses de Rayons X fraction.	Moment de l'examen après l'irradiation	Lapin N°	Stade de dépeuplement ou de repeuplement
750 R	—	5 jours	61 *a*	1 et 2
—	750 R	6 jours	64 *a*	2 et 3
750 R	—	62 jours	61	4 et 6
—	750 R	60 jours	64 *b*	4
750 R	—	129 jours	60	6
—	750 R	120 jours	64 *c*	4
2250 R	—	5 jours	63 *a*	2
—	2250 R	6 jours	65 *a*	3
2250 R	—	32 jours	63	4
—	2250 R	32 jours	65 *b*	5
2250 R	—	121 jours	62	4 et 6
—	2250 R	125 jours	65 *c*	5
3000 R	—	64 jours	69 *b*	4
—	3000 R	120 jours	72 *c*	5

Les données de ce tableau se trouvent synthétisées dans les courbes du graphique ci-après :



GRAPHIQUE No 3.

F = Dose fractionnée.
U Dose unique.

De l'allure de ces courbes on peut déduire que l'effet précoce examiné à partir du 5e jour consécutif à une irradiation fractionnée s'est manifesté d'une façon plus sensible sur les éléments

de la lignée séminale, de sorte qu'à cette période les spermatogonies et les spermatocytes ne figurent plus dans les coupes histologiques. Ce fait est le plus caractéristique pour la dose de 750 r où nous constatons le sixième jour un état analogue pour l'irradiation fractionnée à celui qui correspond environ à la dose massive et unique de 750 r à la même période ou à l'état des testicules irradiés avec la dose massive de 2250 r à une période de 20 à 35 jours après l'irradiation. Cet effet se manifeste de la même façon pour la dose de 2250 r fractionnée, celui-ci étant alors à peu près analogue au stade obtenu par des doses uniques de 3.000 et de 3.750 r. Il y a donc un décalage sensible vers le dépeuplement dans l'effet précoce consécutif au fractionnement. Cette action stérilisante devient encore plus manifeste, si on envisage l'effet tardif : ainsi donc la dose fractionnée de 750 r peut servir d'indice du seuil d'une stérilisation temporaire équivalente à celle produite par une dose massive et unique de 3.000 r.

D'autre part, si on considère l'effet destructeur de la dose fractionnée de 2.250 r en la comparant avec l'action engendrée par la dose fractionnée de 3.000 r on voit une sorte de stabilisation des radiolésions, alors qu'on aurait du s'attendre à une augmentation de l'action nocive en égard à l'accroissement de la dose.

Ce fait peut s'expliquer par un phénomène d'accumulation des effets produits par un rayonnement fractionné sur les éléments séminaux, tandis que cette accumulation ne paraît pas entrer en jeu vis-à-vis du tissu cutané, des tissus vasculo-conjonctifs. Dans le cas de ces derniers tissus il se produit une dégradation de l'effet biologique par l'espacement du traitement, comme si les fractions de doses ne se totalisaient pas intégralement.

D'autre part, lors de nos expériences envisageant l'action des Rayons X sur les poils et le tissu cutané, nous avons pu mettre en évidence que le seuil de l'épilation partielle était situé pour l'irradiation au moyen de doses uniques et massives à 1.600 r, tandis que le même seuil pour l'irradiation à doses fractionnées se trouvait déplacé à 2.250 r, le seuil d'une épilation à 100 % pour le premier cas (irradiation massive) était de 2.000 r; pour le second cas (irradiation fractionnée) de 3.750 r.

Considérant ces faits ainsi que les résultats de nos recherches sur les testicules, on se rend compte de toute l'importance radiothérapeutique de cette variation qui ne porte aucunement sur la modification biologique des tissus, mais qui profite uniquement de leur comportement divergent vis-à-vis du facteur temps. En effet, avec la dose de 750 r non fractionnée l'action tardive sur le testicule se manifestait suivant le stade 6 de notre classification caractérisé par un repeuplement définitif après 130 jours environ et avec la dose de 2.250 r non fractionnée, le résultat tardif se traduit par l'établissement des stades 4 et 6, autrement dit

un effet tardif qui n'est guère différent du premier et nullement en rapport avec les valeurs quantitatives des deux doses.

En ce qui concerne l'effet tardif produit par l'application de doses fractionnées, nous avons constaté que la dose de 750 r fractionnée a amené une stérilisation temporaire du testicule très prononcée et que la dose de 2.250 r a atteint déjà le seuil inférieur d'une stérilisation définitive; on voit donc que l'effet produit sur le testicule est fonction du fractionnement des doses de Rayons X. Il y a donc une discordance évidente dans le comportement du tissu cutané et celui du tissu séminal vis-à-vis de l'application des Rayons X qui dépend du facteur temps et par le fractionnement et l'étalement convenable de la dose d'irradiation, il est possible d'inverser le rapport des radiosensibilités. « Partant d'un état de choses dans lequel on obtenait la radionécrose de la peau avant la stérilisation du testicule nous sommes parvenus à un état de choses dans lequel on produit la stérilisation du testicule bien avant la radionécrose de la peau. On a donc ainsi réussi à créer un intervalle de radiosensibilité utilisable dans la thérapeutique radiologique, se basant sur l'augmentation de l'écart thérapeutique des radiosensibilités entre des tissus à accroissement illimité et des tissus vasculo-conjonctifs».

C. *Irradiation au moyen de doses de Rayons X fractionnées et étalées des testicules d'animaux,* préparés par un régime alimentaire à base d'extrait cutané en comparaison avec des animaux non-préparés :

a) *Analyses histologiques.*

Nous tenons à donner ici les comptes rendus le plus saillants de l'analyse histologique des testicules irradiés :

Lapin N° 66 *a :* Préparé irradié au moyen d'une dose fractionnée de 750 r, partagée en 10 séances égales, séparés par des intervalles de 2 jours, tué le 10e jour après l'irradiation :

Le volume du testicule est normal; la plupart des tubes séminifères sont dépourvues de spermatogonies, tandis que les autres éléments de la lignée séminale sont encore présents; quelques canalicules rares renferment encore des spermatogonies et des spermatocytes; les cellules de Sertoli sont conservées dans toute l'étendue de la coupe; quelques autres tubes séminifères au centre des coupes renferment encore des cellules de la lignée spermatique au complet, le tissu interstitiel est volumineux, mais normal (stades 0 et 1).

Lapin N° 66 *c :* Soumis aux mêmes conditions que le précédent, mais tué le 122e jour après l'irradiation :

Le testicule de ce lapin ne présente guère de modifications différentes de celles du testicule du lapin N° 64 *c*; quelques rares

tubes sont à leur début de repeuplement, c'est-à-dire pourvus de cellules de SERTOLI en quantité normale, de spermatogonies croûteleuses et de spermatocytes de premier ordre. D'autres canalicules beaucoup plus abondants sont encore dans l'état de dépeuplement temporaire et sont vidés complètement des éléments de la lignée spermatique; les cellules de SERTOLI sont cependant intégralement conservées. Le tissu interstitiel ne présente aucune augmentation (stades 4 et 6).

Lapin N° 67 b : Préparé irradié au moyen d'une dose fractionnée de 2.250 r, partagée en 10 séances égales, séparées par des intervalles de 2 jours, tué le 32e jour après l'irradiation :

Le testicule présente un volume diminué et l'examen microscopique montre que tous les tubes sont dépourvus des éléments germinatifs; seul le syncytium nourricier est conservé, mais ses cellules sont aussi en voie de dégénérescence, caractérisée par un appauvrissement en chromatine. En somme on ne constate guère de différences avec les testicules du lapin témoin; nous avons affaire à un testicule qui est à l'état de stérilité définitive probable (stades 4 et 5).

Lapin N° 67 a : Préparé, irradié au moyen d'une dose fractionnée de 2.250 r, partagée en 10 séances égales, séparées par des intervalles de 2 jours, tué après 10 jours :

Testicules de volume normal; l'analyse histologique nous montre une glande séminale se trouvant dans un état de dépeuplement déjà assez prononcé; les éléments germinatifs des spermatogonies et des spermatocytes ont complètement disparu; les spermatides ont évolué dans une direction centrifuge et viennent jusqu'à toucher les cellules de SERTOLI; elles présentent l'aspect caractéristique dû aux radiolésions. D'autres tubes renferment à part les spermatides des spermatozoïdes; de rares canalicules montrent encore des spermatocytes au stade spirème. Ceux-ci sont situés surtout dans les canalicules situés dans la profondeur de la coupe testiculaire. Nous nous trouvons ici par conséquent dans le stade 3 et, en tenant compte du moment d'examen, le dépeuplement du testicule se trouve légèrement retardé par comparaison avec le testicule témoin.

Lapin N° 67 c : Soumis aux mêmes conditions que le précédent, mais tué le 129e jour après l'irradiation.

Les testicules de cet animal, comparés à ceux du lapin témoin ne montrent aucune différence, les tubes séminifères sont complètement vidés; aucun symptôme de régénération ne peut être mis en évidence; le syncytium nourricier lui-même est lésé et son volume a appréciablement diminué; les tubes séminaux ont subi un rétrécissement ayant pour conséquence une diminution du testicule tout entier. Le tissu interstitiel lui-même semble très petit, le testicule de cet animal est dans un état correspondant au stade 5 de notre échelle.

Lapin N° 68 a : Préparé, irradié au moyen d'une dose massive et unique de 3.000 r, tué après 6 jours.

Le volume du testicule est un peu réduit; les cellules de SERTOLI existent en nombre un peu diminué, mais ne paraissent pas lésées; les éléments de la lignée séminale sont encore présents dans un certain nombre de tubes et on note surtout des spermatocytes de premier et de deuxième ordre, mais la plupart des tubes se rangent dans le stade 3 de notre classification montrant des cellules de SERTOLI non altérées et des spermatides en état d'anisocytose. Le tissu interstitiel paraît normal malgré une légère hypertrophie résultant de la diminution du calibre des tubes séminifères (fig. 11).

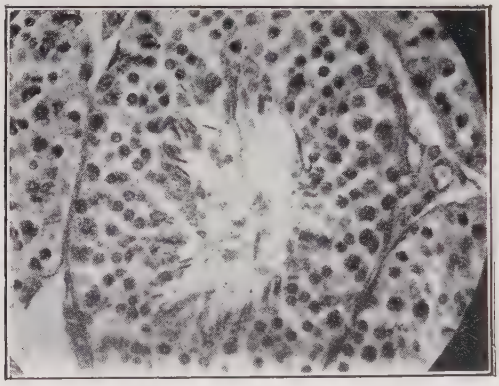


Fig. 11. — Lapin 68a.
Cellules de Sertoli et lignée séminale à peu près normale.

Lapin N° 68 c : Soumis aux mêmes conditions que le précédent, mais tué le 123e jour après l'irradiation :

Testicule normal au point de vue volume; les tubes séminifères sont tous vides, mais le tissu nourricier revêt sa structure et son aspect habituel; les cellules de SERTOLI ont gardé leur forme polymorphe et tapissent uniformément les parois des canalicules; glande interstitielle n'ayant pas subi d'altération ni d'hypertrophie. En définitive nous avons affaire à un testicule qui se trouve au stade 4 de notre classification et dont l'état de stérilité ne peut être que passager, la régénération étant fonction du temps d'attente. Une comparaison avec un lapin témoin n'a pas été possible, vu la mort prématurée des animaux irradiés avec cette dose massive et unique.

Lapin N° 74 : Préparé, soumis à une irradiation à dose massive et unique de 3.750 r, tué 110 jours après l'irradiation :

Le volume du testicule est très réduit; les tubes séminaux sont complètement vides; dans quelques tubes périphériques on trouve encore les cellules de SERTOLI normales; dans d'autres, plus profondément situés, le syncytium nourricier est diminué et altéré. La glande interstitielle elle-même est réduite et difficilement mise en évidence par les méthodes de coloration. Cette glande, si elle ne se trouve pas encore dans un état de stérilisation définitive, est cependant gravement atteinte et il nous semble que les lésions sont tellement profondes, qu'on ne devra guère espérer une régénération. Une comparaison avec un animal témoin n'a pas été possible vu la mort rœntgenologique des animaux non préparés.

b) *Déductions définitives sur l'action d'une dose de Rayons X* appliquée soit par irradiation massive, soit par irradiation fractionnée et espacée sur des lapins témoins et sur des animaux préparés par le régime à l'extrait de peau.

En considérant l'effet de l'irradiation exercé sur le testicule de lapin soumis à notre régime alimentaire spécial nous pouvons dresser le tableau suivant :

Tableau VI

Lapin N°		Moment de l'examen après l'irradiation	Doses de Rayons X		Stade de dépeuplement ou de repeuplement
Temoin	Préparé		non fraction.	fraction.	
64 a	—	6 jours	—	750 R	2 et 3
—	66 a	10 jours	—	750 R	0 et 1
64 b	—	60 jours	—	750 R	4
—	66 b	60 jours	—	750 R	4
64 c	—	120 jours	—	750 R	4
—	66 c	122 jours	—	750 R	4 et 6
65 a	—	6 jours	—	2250 R	3
—	67 a	10 jours	—	2250 R	3
65 b	—	32 jours	—	2250 R	5
—	67 b	32 jours	—	2250 R	4 et 5
65 c	—	125 jours	—	2250 R	5
—	67 c	129 jours	—	2250 R	5
69 a	—	22 jours	3000 R	—	4
—	68 a	6 jours	3000 R	—	3
69 b	—	64 jours	3000 R	—	4
—	68 b	60 jours	3000 R	—	4
—	68 c	123 jours	3000 R	—	4
—	74	110 jours	3750 R	—	5

En comparant les résultats nous voyons que le régime alimentaire à base d'extrait de peau n'a exercé aucune influence sur la radiosensibilité ou la radiodésensibilisation de la glande

séminale; si nous voulons nous tenir rigoureusement aux résultats histologiques constatés dans les deux cas, nous constaterons tout au plus un retard léger dans l'apparition de l'effet précoce en ce qui concerne les testicules de lapin préparé soumis à l'irradiation fractionnée, mais nous n'avons pu mettre en évidence, en travaillant dans les conditions fixées antérieurement aucun symptôme d'augmentation de la radiorésistance du tissu séminal dû au régime à l'extrait de peau. Malheureusement, vu le manque de matériel nous n'avons pu examiner comment variait la radiorésistance en employant des doses fractionnées de Rayons X plus fortes. Si nous comparons les résultats obtenus sur des lapins témoins et des lapins préparés irradiés au moyen de doses massives fortes, nous pouvons constater que l'action des Rayons X sur la glande séminale se manifeste pour les deux types d'animaux suivant les mêmes réactions. Les indices d'irradiation pour les différents seuils de phénomènes de sensibilité paraissent les mêmes. Ce dont il faut tenir compte dans ces expériences, c'est qu'il a été possible, grâce au régime cutané, de sauver les animaux irradiés avec des doses massives qui amènent dans des conditions normales une mort prématurée due à la cachexie radiologique et qu'il nous a été ainsi permis de constater que le seuil inférieur de la radiostérilisation du tissu séminal est situé à environ 3000 r, de toute façon entre 3000 r et 3750 r.

c) *Vue d'ensemble sur nos expériences effectuées au moyen de testicules de lapin.*

En considérant les quatre catégories d'animaux avec lesquels nous avons opéré, c'est-à-dire :

1° des animaux alimentés normalement et irradiés au moyen de doses uniques et massives de Rayons X,

2° des lapins alimentés normalement et irradiés au moyen de mêmes doses de Rayons X, mais appliquées en différentes fractions,

3° et 4° des animaux soumis à une alimentation comprenant l'ingestion de notre extrait cutané et irradiés, les premiers au moyen de doses uniques et massives, les seconds au moyen de doses fractionnées, nous pouvons fixer les différents seuils des radiolésions occasionnées sur les éléments germinatifs et nourriciers de la glande génitale mâle du lapin dans le tableau suivant. Nous exprimons dans cette classification les stades des radiolésions testiculaires par les données numériques que nous avons fourni lors de nos déductions sur l'effet d'une irradiation unique et massive; nous les définissons comme suit :

Stade 0 : Présence simultanée de cellules de Sertoli, de spermatogonies, de spermatocytes, de spermatides et de spermatozoïdes.

Stade 1 : Présence simultanée de cellules de SERTOLI, de spermatocytes, de spermatides et de spermatozoïdes (l'un ou l'autre des deux derniers éléments de la lignée séminale peut être absent).

Stade 2 : Présence simultanée de cellules de SERTOLI, de spermatides et de spermatozoïdes.

Stade 3 : Présence simultanée de cellules de SERTOLI et de spermatides ou cellules de SERTOLI et spermatozoïdes.

Stade 4 : Présence unique de cellules de SERTOLI non altérées.

Stade 5 : Présence de cellules de SERTOLI en nombre, plus ou moins altérées dans leur structure cytologique.

Stade 6 : (Ire phase de la régénération) Présence simultanée de cellules de SERTOLI, de spermatogonies et éventuellement déjà des spermatocytes.

Tableau VII :

Seuil des radiolésions testiculaires chez les Animaux témoins Doses		Animaux préparés Doses		Stades de dépeuplement et de régénération	
Massives	Fractionnées	Massives	Fractionnées	Effet précoce	Effet tardif
750 R				1 et 2	6
	550 R			2 et 3	4
		750 R	0 et 1	0 et 1	4 et 6
2250 R				2	4 et 6
	2250 R			3	5
			2250 R	3	5
3000 R				4	4
	3000 R			4	5
		3000 R		3	4
3750 R				4	—
	3750 R			4	5
		3750 R		4	5

De ce tableau nous pouvons conclure que le seuil de la stérilisation définitive pour une irradiation à dose unique et massive est situé entre 3000 r et 3750 r; en ce qui concerne le même seuil pour une dose fractionnée, nous voyons qu'il est atteint avec 2250 r. Par suite du fractionnement de la dose en 10 ou 15 parties égales et de l'espacement conditionné par un repos de 48 heures entre deux séances d'irradiation le seuil de la stérilisation définitive du testicule est conditionné par l'équation suivante :

$$\frac{\text{D. fr.}}{\text{D. m. u.}} = \frac{1}{1{,}33}$$

De plus, il faut remarquer ici qu'une fois le seuil inférieur de la stérilisation définitive atteint par une irradiation à doses fractionnées, il semble se produire une stabilisation de l'effet lésant sur la glande génitale mâle de sorte que l'espacement entre la dose inférieure nécessaire à la stérilisation définitive et la dose occasionnant des phénomènes destructeurs profonds se manifestant sur tous les éléments du testicule est augmenté considérablement. En effet, nous pouvons constater que les deux seuils se trouvent pour la dose fractionnée entre 750 r et 3000 r tandis que pour la dose massive et unique ils sont compris entre 3000 et 3750 r.

En ce qui concerne l'effet de l'irradiation sur les testicules des animaux préparés et soumis à un rayonnement fractionné, nous constatons que l'extrait de peau a amené une modification de l'état biologique des animaux, qui s'exprime par un retard sensible dans l'apparition de l'effet précoce des radiolésions, car au moment où le testicule de l'animal non préparé se trouve à une phase de dépeuplement assez avancée, caractérisée par l'absence de spermatogonie et de spermatocytes, les lapins mis au régime lipoïdogénétique commencent seulement à montrer les premiers symptômes du dépeuplement.

Par contre, pour l'effet tardif on se rend facilement compte que les animaux préparés supportent avec une plus grande facilité les conséquences de l'action rœntgenologique étant donné qu'au moment où le testicule du lapin témoin est encore dans une phase critique et caractéristique du dépeuplement, la glande mâle du lapin préparé a déjà évolué vers le repeuplement. Ces faits ne sont cependant nullement en relation avec l'action des Rayons X sur la glande séminale même, ce qui ressort de notre étude histologique; ainsi le régime à l'extrait de peau ne semble avoir aucune influence sur les éléments de la lignée séminale : la marche du dépeuplement s'effectue dans le même ordre et avec la même intensité et on doit rendre responsable de la différence présentée entre les animaux préparés et les animaux témoins, uniquement l'état général des sujets.

Ce fait devient encore beaucoup plus apparent, si nous envisageons les doses fractionnées de 2250 r à action stérilisante très marquée, mais à action destructrice nulle sur le syncytium nourricier et le tissu vasculo-conjonctif en général; car dans ce cas on ne remarque aucune protection sur les éléments de la lignée séminale et à cette dose le changement de l'état biologique de l'animal soumis au régime ne se manifeste pas.

Par contre, l'effet protecteur résultant de l'administration de l'extrait cutané devient très apparent, si l'on considère les lapins irradiés au moyen de doses massives et uniques très fortes. Ici les radiolésions s'exerçant sur l'organisme entier et amenant des radionécroses profondes et généralisées sur des animaux

témoins, ont subi une diminution notable chez les lapins soumis au régime cutané. Mais ici encore aucun changement dans l'effet stérilisant sur la lignée séminale n'a pu être mis en évidence.

d) *Expériences concernant l'action des Rayons X sur les testicules de cobaye.*

Afin d'examiner l'action du fractionnement et de l'espacement nous avons encore eu recours à une très petite série de cobayes auxquels nous avons administré des doses fractionnées en 5 parties seulement. Nous donnons ci-dessous les constatations histologiques concernant les testicules de ces animaux en même temps que les modalités des irradiations.

Cobaye N° 1 : Témoin irradié avec une dose totale de 2250 r non fractionnée, tué après 20 jours :

Dans les tubes séminifères il reste des éléments séminaux; les rares spermatogonies et spermatocytes présentent des aspects nécrotisés, mais on voit aussi de ces éléments qui n'ont pas subi d'altération; les spermatides ne présentent pas encore de modifications, les spermatozoïdes sont en très grand nombre et normaux. D'autres tubes en nombre restreint sont vidés jusqu'aux spermatozoïdes qui ne font jamais défaut. Le syncytium sertolien est bien conservé et l'interstitiel est normal.

Cobaye N° 2 : Témoin irradié avec une dose totale de 2250 r, fractionnée en 5 fois 450 r avec un repos de 4 jours entre deux séances, tué après 20 jours.

La lignée séminale manque et les tubes sont pour la plupart vidés; les cellules de Sertoli restent toutes intactes et en nombre normal; les spermatogonies et les spermatocytes sont absents; les spermatozoïdes sont toujours présents, mais quelques-uns paraissent avoir subi des altérations morphologiques; les glandes interstitielles sont normales.

Cobaye N° 3: Préparé irradié avec une dose totale de 2250 r, fractionnée en 5 fois 450 r, tué après 20 jours :

Les éléments de la lignée séminale manquent; les cellules de Sertoli sont normalement conservées; en général ce testicule ne se distingue aucunement de celui du Cobaye N° 2. La glande interstitielle n'est pas altérée.

S'il nous est permis de tirer une conclusion de cette petite série d'animaux nous pouvons dire que l'espacement et le fractionnement de la dose de 2250 r en 5 parties a encore eu des conséquences qui se rapprochent de celles constatées chez les lapins, c'est-à-dire un effet plus accentué se manifestant en ce qui concerne le dépeuplement. Le régime cutané n'a apporté ici aucune influence sur les phénomènes stérilisants intéressant la glande séminale.

Si nous comparons ces observations relatives aux 3 cobayes expérimentés aux résultats obtenus avec les lapins, on constate aisément que le testicule du cobaye semble plus résistant vis-à-vis de l'action stérilisante d'une dose de Rayons X de 2.250 r; ce phénomène devient apparent aussi bien par une irradiation à dose fractionnée qu'avec la même quantité de Rayons X appliqués en une seule fois. La différence est cependant plus accusée dans le dernier cas.

D'autre part, en tenant compte des expériences de Bouin et Ancel (2) ayant trait à la glande interstitielle nous avons employé cette petite série principalement pour l'étude de ce tissu et de sa radiorésistance, étant donné son importance plus grande que chez le lapin. Il nous a été ainsi facilement possible de contrôler nos résultats chez le lapin en ce qui concerne cette glande et nous pouvons confirmer les conclusions antérieures à nos recherches établies par Villemin (11) par Blanc (13) et par Bouin et Ancel (2) c'est-à-dire que la glande interstitielle conserve après des irradiations quantitativement très fortes toute son intégrité morphologique et fonctionnelle. Nous avons, dans nos expériences, pu établir définitivement la question de l'hypertrophie de la glande interstitielle, consécutive à l'apparition de radiolésions dans le tissu séminal, fait déjà entrevu par Villemin, mais mis en doute par Blanc.

Chapitre IV.

Essai d'interprétation relative à l'effet de l'extrait cutané sur les réactions biologiques de l'organisme animal et leurs modifications :

A) *Modifications biologiques consécutives au régime cutané.*

Après avoir constaté l'action protectrice consécutive au régime lipoïdogénétique occasionnée par l'ingestion de l'extrait cutané, action se manifestant particulièrement sur les tissus tégumentaires et vasculo-conjonctifs vis-à-vis des Rayons X, il nous a paru intéressant d'essayer de déterminer la nature de cette capacité protectrice et les effets modificateurs d'ordre physico-chimique dans l'organisme.

Des travaux antérieurs que nous avons cité plus haut dans notre historique ont mis en évidence, qu'il s'agissait d'une médication lipoïdogénétique. Cette augmentation du taux des lipoïdes résulte d'une simple excitation déterminée par l'ingestion d'une très faible quantité d'extrait de peau et s'exerçant très probablement sur le plexus d'Auerbach. La conséquence de cette irritation provoque une décharge de produits lipoïdiques accumulés dans des tissus de réserve et une augmentation des lipoïdes natifs non saturés et idiogènes dans le sang de l'animal. Cette augmentation a été dosée et le taux des substances lipidiques chez l'animal traité est de 2 à 10 fois plus élevé que chez l'animal normal.

Nous avons exposé antérieurement les recherches de divers auteurs qui ont trait au rôle protecteur et à l'action de défense de l'organisme, résultant de la nature qualitative et quantitative des lipoïdes dans le métabolisme cellulaire.

Quant à l'action des Rayons X et ses modifications en rapport avec les substances lipidiques, Bergonié et Tribondeau (12) ont constaté que la fonction lipidogène du syncytium nourricier est conservée même après le départ de toutes les cellules de la lignée spermatique. Or nous savons que le protoplasme syncytial renferme des gouttelettes de corps lipoïdes divers et que les cellules de Sertoli résistent plus aux Rayons X en comparaison avec celles de la lignée spermatique. Les spermatozoïdes qui renferment de la lécithine et de la cholestérine en proportion élevée sont même réfractaires à l'irradiation. Il en est de même pour la glande interstitielle dont les granulations lipoïdiques sont importantes et constantes.

D'autre part, c'est un fait certain que la cellule cancéreuse renferme une quantité très élevée de phosphates et de lécithines; pourtant ces tissus à accroissement illimité ont une radiosensibilité en général plus élevée que les tissus normaux. Un fait qui paraît en accord avec cette dernière constatation doit aussi retenir ici notre attention : un certain nombre d'auteurs tels que Werner (28), Exner (72), Dorn (73) et d'autres confirment que l'action des rayons X sur les tissus est augmentée en présence de substances de dégradation de la lécithine, telle que la choline; il semble par conséquent, en considérant ces derniers faits, qu'il existe une contradiction en ce qui concerne l'action protectrice ou sensibilisatrice des lipoïdes vis-à-vis des Rayons X.

Mais si nous examinons ces faits de plus près et en tenant compte des travaux d'Iscovesco, de Much et Lenharz, de Jobling et Petersen, pour ne citer que les plus importants, nous devons insister sur la qualité des lipoïdes. Les substances lipidiques des auteurs tels que Werner sont des produits de déchets des lipoïdes, de même que dans la cellule cancéreuse ces substances ne doivent pas exister à l'état de corps à valeur moléculaire élevée, car nous savons que le cancer est en relation avec des phénomènes de fermentation lactique qui doivent avoir une influence dégradatrice sur les complexes lipidiques. Il serait en effet absurde de supposer que les substances lipidiques qui jouent dans l'organisme cellulaire un rôle prépondérant bienfaisant pour le tissu vivant : 1° *Dans les échanges cellulaires nécessaires à la vie ;* 2° *Dans les phénomènes des auto-oxydations cellulaires ;* 3° *Dans l'action antihémolytique et antitoxique,* interviennent dans le processus rœntgenologique comme facteurs destructeurs et toxiques et il ne peut s'agir dans les phénomènes de radiosensibilité augmentée consécutive à la présence de phosphatides et de lécithines du genre de l'enzytol de Werner que de produits de déchets résultant de la dégradation de ces substances lipidiques essentiellement utiles en général pour la vie cellulaire.

Il ressort par conséquent de ce fait que la cellule animale se trouvant dans un équilibre biologique normal et ayant la quantité de lipoïdes actifs et prêts à entrer en action à sa disposition, doit supporter plus facilement l'action lésante des Rayons X de même d'ailleurs que n'importe quelle action toxique. Si donc nous assurons la teneur des lipoïdes capables d'entrer en jeu et correspondant quantitativement et qualitativement aux besoins cellulaires nous devons aboutir à une protection des tissus. Mais comment rendre un sujet hyperlipoïdémique? Le cholestérol et la lécithine administrés par voie buccale à dose utile sont mal absorbés et mal tolérés; il en est de même si l'on donne une trop grande quantité d'aliments renfermant des substances lipoïdiques, car tous ces éléments sont difficiles à assimiler.

Par voie sous-cutanée on ne peut administrer ces produits qu'en se servant de l'huile comme véhicule et leur dose est alors vraiment insuffisante pour être efficace.

D'autre part, les substances chimiques que nous faisons absorber par ces différentes voies sont certainement différentes comme qualité et comme action thérapeutique de ces corps fabriqués directement par l'organisme lui-même.

Quelle différence au point de vue activité et puissance dans l'acide chlorhydrique préparé par voie chimique que nous faisons absorber au malade et celui chimiquement pareil, mais biologiquement si dissemblable que sécrète la muqueuse gastrique sous forme de suc digestif et stimulant !

Entre les substances lipidiques du sang et des tissus d'un côté, le cholestérol, la lécithine ou la choline ingérés ou injectés de l'autre, il doit y avoir une différence biologique du même ordre.

Mais comment obliger l'organisme à produire ces substances actives, vivantes et idiogènes?

Comment, d'autre part, influencer le choix apparent de la cellule qui retient ou plutôt généralement ne retient pas les substances médicamenteuses que nous confions au milieu intérieur? En effet, en injectant dans les tissus vascularisés d'un animal vivant une solution quelconque, le liquide injecté, suivant les voies de moindre résistance, est collecté dans les espaces lymphatiques, puis rapidement traîné et entraîné dans le torrent circulatoire pour être éliminé le plus rapidement possible. Notre incapacité est donc réelle d'imbiber en étendue et en profondeur un tissu vivant au moyen de substances thérapeutiques, à plus forte raison de forcer cette porte close qu'est la paroi d'une cellule vivante.

On peut donc se rendre facilement compte de la différence existant entre l'effet réactionnel d'une substance introduite dans l'organisme dans un but thérapeutique et celui provoqué par une substance analogue, mais élaborée par l'organisme lui-même.

Avec notre *cher Maître* et son école nous avons pu, dans des travaux précédents, démontrer qu'il est possible d'obliger l'organisme à produire une lipoïdémie en ayant recours à cette opothérapie, qui a apporté tant de progrès et tant de modifications à la médecine moderne. Des expérimentations de longue haleine nous ont permis de constater que ces hormones plurivalentes retirées par extraction aqueuse des tissus cutanés et tégumentaires déterminent une hyperlipoïdémie notable et régulière.

Les conséquences de ce régime cutané et son action complexe sur l'organisme animal sont contrôlables par les faits suivants :

1° Augmentation notable et régulière du taux des lipoïdes sanguins, au moins toutes les fois que ce taux est inférieur à la normale.

2° La formule sanguine présente une modification constante de la formule leucocytaire, avec une augmentation considérable des mononucléaires.

3° La pression artérielle s'élève légèrement.

4° Les contractions intestinales sont activées et les transits digestifs accélérés.

5° L'état général se relève rapidement dans le cas de maladie, l'appétit reprend; une stimulation générale apparaît facilement par l'ardeur et l'activité génitales.

Cette action de notre hormone cutanée ne nous apparaît cependant que comme le témoignage de modifications biologiques beaucoup plus profondes qui se produisent dans l'organisme et en sa faveur, mais qui nous échappent encore.

Ces modifications doivent porter sur le système endocrinien tout entier et il paraît que l'extrait cutané agisse comme une hormone glandulaire complexe à action plurivalente. L'intervention de la couche corticale des surrénales, grand réservoir de substances lipoïdiques, n'est pas douteuse d'après les remarquables travaux de Chauffard, Laroche, Grigaud (61), Lemoine (74), Troisier (75), Przibram (76) et d'autres. Les travaux d'Auclair (77) nous prouvent d'autre part l'action immunisante et désintoxicante des hormones pancréatiques et les relations étroites entre cette substance opothérapique et les lipoïdes ont été mises en évidence tout récemment par Suranyi et Szalai (78) L'hypercholestérolémie de la femme enceinte nous prouvent ensuite les rapports étroits de la fonction thyréo-ovarienne avec le taux lipidique du sang, fait établi surtout par les travaux de Neumann et Hermann (79) et de Castes et Leuret (80).

Nous voyons par conséquent que la médication opothérapique à base d'extrait cutané possède des effets totalisant ceux individuellement obtenus par l'administration d'hormones de la plupart des glandes à sécrétion internes actives.

Les causes de cette hyperlipoïdémie du sang devraient résider d'un côté dans une lyse cellulaire exagérée, intervenant surtout dans les organes riches en substances lipidiques et de l'autre il est vraisemblable que se produisent des effets régulateurs ayant leur origine dans les glandes endocrines même et amenant cette action protectrice de la lipoïdémie. Comme organes régulateurs, en ce qui concerne le métabolisme lipoïdique, il faut considérer surtout les glandes génitales, les capsules surrénales, le pancréas et le thymus.

B. *Modifications amenées dans le sang par une irradiation active.*

Ayant ainsi fixé les sièges des réactions directes de notre substance cutanée, il faut, d'autre part, pour tirer une conclusion

sur l'action protectrice occasionnée vis-à-vis des Rayons X, considérer les modifications biologiques amenées dans le sang par l'irradiation.

Nous relaterons ici les faits observés par Lacassagne (81) et ayant trait aux modifications du sang par les Rayons X et les corps radio-actifs. Nous considérerons ici tout d'abord l'irradiation moyenne; l'étude de la courbe leucocytaire montre que l'irradiation est immédiatement suivie par une leucopénie précoce, qui parfois peut débuter au cours même de l'irradiation. Mais cet abaissement du nombre des globules blancs est très passager; quelques heures après l'irradiation il fait place à une leucocytose due à l'augmentation des seuls polynucléaires. Ce nouveau phénomène est lui-même fugace; 24 heures après l'irradiation on constate qu'il se produit une nouvelle chute leucocytaire : la radioleucopénie proprement dite, non plus brutale comme la première, mais progressive et qui atteint son maximum vers la fin du troisième jour. A partir du quatrième jour le nombre des leucocytes commence à remonter et cette restauration aboutit au rétablissement d'une formule sensiblement normale, une huitaine de jours environ après l'irradiation. Mais les différentes espèces de globules blancs ne se sont pas comportées semblablement au cours de ces modifications : alors que le nombre des lymphocytes a constamment décru après l'irradiation jusqu'à la fin du troisième jour pour s'accroître ensuite rapidement, c'est aux considérables variations numériques des polynucléaires que sont dues les grandes oscillations de la courbe leucocytaire et leur équilibre numérique est plus tardivement rétabli. Au contraire, les monocytes sont les seuls élements blancs, dont le nombre reste constant, comme si l'irradiation n'avait plus aucune prise sur eux; on n'observe pas non plus de modifications en ce qui concerne les hématies, le nombre des plaquettes décroît après l'irradiation, puis se rétablit suivant un rythme comparable à celui des leucocytes.

En ce qui concerne l'irradiation forte, la leucopénie précoce est suivie d'une polynucléose moins élevée que dans le cas précédent, puis d'une radioleucopénie plus rapide et plus accentuée, la chute leucocytaire est considérable et il arrive que la mort de l'animal survienne vers le dixième jour alors que les leucocytes ont entièrement disparu du sang circulant. Les plaquettes ont aussi disparu et ont abouti à un état d'incoagulabilité presque totale du sang; les hématies ne relèvent aucune modification ni numérique, ni morphologique.

Pour ce qui est des irradiations moyennes répetées on provoque une leucopénie résistante de plus en plus marquée, mais une anémie progressive accentuée.

Ces modifications rœntgenologiques du sang s'expliquent par la lésion des organes dans lesquels se fabriquent les éléments figurés. La grande radiosensibilité de ces tissus hémopoïétiques est

en effet établie depuis longtemps et reste incontestable. Les lésions produites par les Rayons X dans les organes lymphoïdes et en particulier dans leur centre germinatif sont immédiates et intenses. Un ganglion prélevé un quart d'heure après une courte irradiation contient déjà de nombreuses cellules en cytolyse et les lésions qui intéressent surtout les lymphoblastes et les plus jeunes des lymphocytes sont d'autant plus étendues que la dose administrée a été plus forte. Leur marche est régulière : dégénérescence rapide des cellules et dépeuplement progressif de l'organe avec maximum au troisième jour, puis réparation achevée vers le septième ou huitième jour.

Les radiolésions de la moelle osseuse sont également très faciles à obtenir; elles portent sur tous les éléments de la cellule sanguine et au même degré sur les lignées rouges et blanches. Elles consistent dans la cytolyse simultanée des myéloblastes, des érytroblastes et des mégacaryocytes. Les éléments plus résistants comme les myélocytes et les normoblastes subissent au contraire une altération assez accélérée. De tout cela il résulte qu'après 4 jours la mœlle osseuse est vidée de ses éléments par suite de la destruction d'une partie des cellules des lignées sanguines et du passage dans le sang des éléments précocement mûris.

Les conséquences inévitables des radiolésions sur les éléments sanguins s'expliquent donc de la façon suivante :

a) La destruction temporaire des centres germinatifs des organes lymphoïdes, en suspendant brusquement la fabrication des lymphocytes, entraînera une lymphopénie progressive jusqu'à la date de leur réparation.

b) La destruction des myéloblastes aura pour conséquence une granulopénie qui succèdera à la polynucléose, interprétable elle-même comme la conséquence de la sortie dans le sang des polynucléaires provenant de la maturation hâtive des myélocytes.

c) De la destruction des mégacaryocytes découlera une thrombopénie.

d) Enfin on s'explique que le nombre des monocytes très radiorésistants et tirant leur origine d'éléments-souches variés et beaucoup moins sensibles, reste sensiblement normal pour des irradiations, qui suspendent la production des autres éléments blancs.

e) La disparition des leucocytes en circulation dans le sang au moment de l'irradiation et le maintien du nombre des hématies, alors que les éléments des lignées rouges ont été détruits, s'expliquent par le phénomène physiologique, déterminant la consommation constante des globules blancs dans l'organisme qui fait sortir par diapédèse les leucocytes du système circulatoire avant la restauration des organes sanguiformateurs irradiés. Les globules rouges n'abondonnent pas le milieu sanguin pendant les 30 jours environ que dure leur survie.

Toutes les modifications du sang déterminées par les Rayons X peuvent être ainsi interprétées et nous voyons que l'action altérante des Rayons X sur le système sanguin a sa cause initiale dans l'effet biologique modificateur portant sur les organes lymphoïdes et la moelle osseuse.

C. *Conclusions à tirer de ces faits :*

Le taux lipidique exagéré, occasionné par notre produit endocrinien à action complexe, qui s'exerce, comme nous l'avons exposé plus haut, sur l'ensemble du système glandulaire interne, semble par conséquent se manifester en premier lieu contre les radiolésions par une protection des organes lymphoïdes et de la moelle osseuse. Nous n'avons par conséquent aucune action protectrice directe vis-à-vis du rayonnement et l'hyperlipoïdémie a pour conséquence une action protectrice indirecte, occasionnant une radiorésistance de l'organisme tout entier. Ceci est tout à fait en accord avec nos résultats car lors de nos expériences sur l'irradiation des testicules nous n'avions pu mettre en évidence aucune radiodésensibilisation des éléments de la lignée séminale, mais par contre une augmentation des qualités défensives de l'organisme entier qui était la plus prononcée pour les essais effectués au moyen de doses massives et uniques.

Nos vues sont tout à fait conformes à celles de Regaud et si nous reprenons l'exposé que nous avons cité dans la première partie de notre travail, nous pouvons nous rendre compte que notre médication opothérapique lipoïdogénétique apporte une modification dans la composition des humeurs et dans la constitution du terrain, autrement dit une action se manifestant sur la « solidarité tissulaire » de Regaud ayant pour conséquence une protection des tissus conjonctifs sains, des vaisseaux normaux et des éléments nourriciers généraux vis-à-vis de la puissance des radioscléroses et des radionécroses. L'action des Rayons X ne se manifeste pas par l'intermédiaire ou par la production de substances secondaires dégradatrices et de produits de déchets, mais par un effet exclusivement direct des Rayons sur les éléments radiosensibles. Cependant, par le régime cutané agissant sur le système endocrinien, nous protégeons le plasma du sang et la lymphe, les substances collagènes, les cartillages et les os contre l'intoxication générale consécutive à la radiothérapie. La suite de cet effet protecteur précoce et préalable consiste en une évacuation des produits de déchets consécutifs à l'action destructrice des rayons, élimination qui est possible par la sauvegarde des éléments sanguins rejetant normalement ces substances toxiques.

Nous sommes en mesure de répondre aux questions que nous nous sommes posées au début de notre travail par les conclusions suivantes : l'action protectrice vis-à-vis des Rayons X occasionnée par le régime cutané, lipoïdogénétique s'exerce sur l'organisme

général de l'animal et nous n'avons pu mettre en évidence aucune action spécifique sur l'un ou l'autre tissu; il s'agit d'une action uniforme de radiodésensibilisation s'exerçant principalement par une augmentation du pouvoir de défense du tissu vasculo-conjonctif, se manifestant par conséquent d'autant plus que la vascularisation de l'organe est plus importante, comme nous l'ont montré nos expériences sur la peau d'un côté, sur les testicules de l'autre. Aucun effet indirect dû à un rayonnement secondaire n'a pu être mis en évidence et nos recherches prouvent que l'action des Rayons X sur la cellule animale s'exerce exclusivement d'une manière directe.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A. **Constatations générales sur l'irradiation de la glande génitale mâle :** Au cours de nos expériences il nous a été possible de fixer les phénomènes suivants en ce qui concerne l'action des Rayons X sur le testicule de lapin et de cobaye :

1° Les testicules de rongeurs sont très sensibles à l'action des Rayons X; le lapin se prête mieux à l'examen des modifications de la glande séminale; en ce qui concerne le tissu interstitiel, le cobaye est préférable.

2° La gravité des lésions déterminées dans les tubes séminaux est sous la dépendance immédiate de l'intensité d'irradiation et son action est exclusivement directe. L'aspermatogénèse est définitive et sans retour, si l'intensité de l'irradiation est suffisante. Dans le cas contraire elle est passagère et suivie du repeuplement en éléments de la lignée séminale.

3° L'aspermatogénèse est imputable à la destruction par le rayonnement des spermatogonies-souches.

4° Les différentes cellules de la glande génitale réagissent de façons différentes vis-à-vis de l'irradiation: en effet, au moyen de l'action des Rayons X il est possible de partager cet organe en deux éléments bien distincts l'un de l'autre : la glande séminale et le tissu interstitiel.

5° Les différentes cellules de l'épithélium séminal se comportent différemment sous l'action des Rayons X; l'atrophie de la glande séminale évolue ici dans un sens centripète et à mesure que les cellules de lignée séminale s'éloignent de la paroi des tubes, leur résistance vis-à-vis des Rayons X augmente.

6° Les cellules de Sertoli sont sensibles à l'action des Rayons X; toutefois leur sensibilité est moindre que celle des spermatogonies et des spermatocytes jeunes, mais elle est plus grande que celle des spermatocytes âgés et des spermatides; elles semblent jouer un rôle important dans la régénération de la glande séminale, comme le témoignent nos examens cytologiques, qui nous ont permis de mettre en évidence à un certain stade des cellules intermédiaires entre les cellules de Sertoli et les spermatogonies issues vraisemblablement des premières et évoluant vers les secondes (phénomène de copulation (Bardeleben) ou de conjugaison (Regaud) entre les faisceaux de spermies et le tissu nourricier).

7° Les spermatogonies sont extrêmement sensibles vis-à-vis des Rayons X et constituent les premiers éléments lésés; leur disparition entraîne le dépeuplement temporaire du testicule. Les spermatocytes de premier ordre sont aussi sensibles à l'irradiation, tandis que leur stade adulte ainsi que les spermatides ont déjà un pouvoir réfractaire assez prononcé. Ces derniers éléments subissent des modifications latentes dues à l'action des Rayons X sur la chromatine, occasionnant des malformations congénitales. On voit donc que ce sont les cellules les plus jeunes et les plus actives c'est-à-dire celles qui subissent le plus grand nombre de karyokinèses qui sont les plus radiosensibles.

8° Les spermatozoïdes paraissent réfractaires, mais ils perdent leur pouvoir fécondateur.

9° La glande interstitielle est très résistante contre l'action destructrice des Rayons X et ce fait permet de séparer la glande génitale mâle en parties bien distinctes, comme nous l'avons déjà dit. La glande interstitielle subit par suite du ratatinement du tissu séminal une hypertrophie nettement constatable chez le cobaye, consécutive à une irradiation très forte.

10° L'épididyme ne subit pas de modification par les doses provoquant la stérilité définitive de la glande séminale.

11° Il est très difficile de stériliser définitivement le testicule du lapin et celui du cobaye par une dose massive et unique sans produire des radiolésions graves de la peau et de l'organisme en général.

B. **Constatations particulières établies dans le but de comparer l'effet des Rayons X sur la peau et sur la glande génitale mâle d'animaux préparés par un régime opothérapique cutané et d'animaux non préparés, soumis à des rayonnements administrés par doses uniques et massives et par doses fractionnées et espacées dans des conditions expérimentales identiques :**

En exposant des lapins à l'action des Rayons X fournis par une source électrique de 200 kilovolts et 3 milliampères et filtrés par un filtre de cuivre de 2 mm. d'épaisseur et un filtre en aluminium de 1 mm. d'épaisseur à une distance de 30 ou de 40 cm. entre l'anticathode et la peau du sujet, la porte d'entrée étant de 48 cm2, nous avons pu faire les constatations ci-dessous :

1° *L'irradiation de la peau* dans la région ventrale sur un champ de 16 cm2, *au moyen d'une dose massive et unique de Rayons X* a eu pour conséquence une épilation complète de 100 %, lorsqu'on a employé 2.000 r. Une épilation à caractère d'alopécie s'est déclarée au moyen de 2.500 r. Les doses de 3.000 et de 3.750 r, occasionnent une nécrose profonde des tissus cutanés suivie de lésions généralisées qui mettent en danger la vie de l'animal.

L'irradiation du testicule au moyen d'une dose massive et unique nous a permis de constater que la dose de 3.000 r et de 3.750 r peut encore amener une stérilité seulement passagère et le retour de la régénération est fonction du temps d'attente en admettant que les radiolésions généralisées n'amènent pas la mort prématurée de l'animal.

Si nous comparons ces résultats obtenus d'une part sur la peau de l'animal, d'autre part sur la glande génitale mâle, nous voyons que la dose massive de 3.000 ou de 3.750 r a un effet destructeur profond et définitif sur le tissu cutané alors que les mêmes doses appliquées dans les mêmes conditions sur les testicules n'arrivent pas à produire un effet stérilisant durable. L'action lésante des Rayons X appliquée à dose unique et massive s'exerce donc d'une façon différente sur ces deux tissus et il est impossible de réaliser la stérilité définitive du testicule au moyen d'une irradiation unique sans produire des radiolésions cutanées très prononcées, voire même mortelles.

II. *L'irradiation de la peau* dans la région ventrale sur un champ de 16 cm2 *au moyen d'une dose fractionnée et espacée avec des intervalles de 48 heures entre chaque séance* amène une épilation complète de 100 % pour une quantité de rayonnement de 3.750 r fractionnée en 15 parties.

La dose de 4.500 r, fractionnée en 15 portions, n'atteint pas encore le seuil supérieur d'une épilation définitive.

L'irradiation fractionnée du testicule nous a permis de constater que la dose de 750 r, administrée en 10 séances avec des intervalles de 48 heures entre 2 séances, amenait un état précoce analogue à celui obtenu au moyen de 2.250 r à dose unique et massive. Cette modification dans l'effet précoce de l'irradiation est aussi sensible suivant le même rapport pour les doses de 2.250 r fractionnées et de 3.750 r massives; il y a donc un décalage sensible vers le dépeuplement dans l'effet précoce consécutif au fractionnement. Cette action stérilisante devient encore plus manifeste si l'on envisage l'effet tardif et la dose fractionnée de 2.250 r semble être la limite supérieure de la stérilisation temporaire. De toute façon le seuil inférieur de la stérilisation définitive de la glande séminale du lapin est compris entre 2.250 r et 3.000 r appliqués par doses fractionnées en 10 parties et en suivant nos directives expérimentales, il doit se placer au voisinage de 2.250 r.

D'autre part, nous ne notons plus de différence sensible sur les lésions testiculaires occasionnées d'une part avec des doses fractionnées de 2.250 r et d'autre part au moyen de doses fractionnées de 3.000 et de 3.750 r.

Les phénomènes de stérilité testiculaire s'élèvent donc en rapport direct avec la quantité du rayonnement appliqué par fractionnement jusqu'au seuil de la stérilisation définitive de la glande séminale. A ce moment, il se produit une stabilisation dans

les phénomènes réactionnels s'exprimant par un intervalle très étalé qui est en rapport avec l'écart de radiosensibilité entre les tissus séminaux et les tissus vasculo-conjonctifs vis-à-vis du fractionnement et de l'étalement. Ce fait est explicable par un phénomène d'accumulation des effets d'un rayonnement fractionné sur les éléments séminaux tandis que cette accumulation n'entre pas en jeu vis-à-vis du tissu cutané et vasculo-conjonctif.

Nous pouvons donc dire avec REGAUD que nous avons réussi, par le fractionnement et l'étalement convenable de la dose, à créer un intervalle de radiosensibilité utilisable en radiothérapie ou autrement dit, il est possible d'inverser le rapport de radiosensibilité : partant d'un état de choses, dans lequel en obtenait la radionécrose de la peau avant la stérilisation du testicule (3.000 et 3.750 r à doses uniques), nous sommes parvenus à un état de choses, dans lequel on produit la stérilisation du testicule bien avant la radionécrose de la peau (plus grand que 750 r et plus petit que 3.000 r à doses fractionnées). Le seuil de la radionécrose cutanée a été élevé par le fractionnement en 10 parties de la dose de 40 à 50 % environ.

Par suite du fractionnement de la dose en 10 ou 15 parties égales et de l'espacement conditionné par un repos de 48 heures entre deux séances d'irradiation, le seuil de la stérilisation définitive du testicule est à exprimer par l'équation suivante :

$$\frac{\text{D. m. u.}}{\text{D. fr.}} = \frac{1{,}33}{1}$$

En augmentant la quantité de rayonnement appliquée par fractions, on n'a pas réussi à mettre en évidence des radiolésions proportionnellement plus prononcées sur les tissus tégumentaires et nourriciers.

On a donc réussi à créer un écart thérapeutique des radiosensibilités se basant uniquement sur le comportement divergent vis-à-vis du facteur temps entre les tissus à accroissement illimité et des tissus vasculo-conjonctifs et ce résultat est obtenu sans modifier artificiellement l'état biologique des tissus.

Nous pouvons donc établir les rapports suivants en ce qui concerne les résultats obtenus par des irradiations identiques, mais appliquées une fois à dose unique et massive et une autre fois à dose fractionnée et espacée.

a) ACTION SUR LE TISSU CUTANÉ :

Rapport des seuils d'épilation à 100 % suivi d'une nouvelle poussée de poils à 100 % :

$$\frac{\text{D. u.}}{\text{D. fr.}} = \frac{1}{1{,}9}$$

Rapport des seuils d'épilation complète et définitive :

$$\frac{\text{D. u.}}{\text{D. fr.}} = \frac{1}{1{,}66}$$

Rapport des seuils de la radionécrose profonde :

$$\frac{\text{D. u.}}{\text{D. fr.}} = \frac{1}{3}$$

b) Action sur la glande séminale :

Rapport des seuils supérieurs d'une stérilisation temporaire :

$$\frac{\text{D. u.}}{\text{D. fr.}} = \frac{4}{1}$$

Rapport des seuils de stérilisation définitive du testicule :

$$\frac{\text{D. u.}}{\text{D. fr.}} = \frac{1{,}33}{1}$$

En comparant l'effet de l'irradiation sur le tissu cutané et sur la glande séminale on se rend compte que le fractionnement de la dose en 10 parties a eu pour conséquence un inversement des rapports, une diminution notable de l'effet sur le tissu cutané qui peut atteindre dans les conditions de notre expérimentation 50 % tandis que le seuil de stérilisation définitive de la glande séminale se maintient au moins dans son niveau antérieur. Mais l'importance du progrès apporté par cette modification de la technique réside dans le fait qui est possible d'obtenir cette stérilisation complète et définitive sans pour cela déterminer des radiolésions graves ou mortelles des téguments.

III. *Irradiations en employant des animaux préparés par le régime cutané ;*

L'irradiation de la peau dans la région ventrale sur un champ de 16 cm2 au moyen d'une dose de 3.000 r a occasionné une épilation intégrale à 100 % suivie d'une nouvelle poussée de poils de 100 %. Le seuil supérieur d'une épilation définitive sans production de lésions profondes généralisées est situé à environ 4.200 r. Les altérations profondes généralisées avec radionécrose doivent apparaître dans ce temps par l'administration de doses situées entre 4.500 r et 5.000 r.

En comparant ces indices avec ceux obtenus par l'irradiation au moyen de doses uniques et massives, nous pouvons établir les rapports suivants :

a) Rapport des seuils d'épilation à 100 % suivi d'une nouvelle poussée des poils à 100 % :

$$\frac{\text{A. t.}}{\text{A. pr.}} \quad 2 \quad 3$$

b) Rapport des seuils d'épilation complète et définitive :

$$\frac{\text{A. t.}}{\text{A. pr.}} = \frac{1}{1,4}$$

c) Rapport des seuils de radionécrose profonde :

$$\frac{\text{A. t.}}{\text{A. pr.}} = \frac{2}{3}$$

Nous pouvons par conséquence conclure que le rapport de la tolérance de la peau vis-à-vis des Rayons X chez le lapin préparé au moyen d'hormones cutanées à la même tolérance de l'animal témoin non préparé, est exprimé par la fraction : $\frac{3}{2}$

L'irradiation du testicule des animaux préparés et soumis à un rayonnement fractionné nous a permis de mettre en évidence que la modification de l'état biologique des animaux résultant de l'ingestion de notre produit endocrinien, déterminait un retard sensible dans l'apparition de l'effet précoce des radiolésions et une disparition prématurée des symptômes de l'effet tardif. Ces faits protecteurs se manifestent déjà à la suite d'une irradiation à dose fractionnée moyenne, pour devenir nettement apparents chez les lapins irradiés au moyen de doses massives et uniques à pouvoir nécrotisant très prononcé. Cet effet protecteur est cependant uniquement en rapport avec les modifications biologiques de l'organisme entier et ne s'exercent jamais par ordre direct et spécifique sur les éléments à radiosensibilité marquée tels que les cellules de la lignée séminale. Ainsi la marche du dépeuplement et du repeuplement s'effectue dans le même sens et avec la même intensité chez nos animaux mis au régime, de sorte qu'on ne peut rendre responsable de la différence, présentée entre les phénomènes de radioréactions des animaux préparés et ceux des animaux témoins que les modifications des facteurs défensifs et l'augmentation de la force constitutionnelle des sujets irradiés.

La tolérance de la peau et du tissu conjonctif normal vis-à-vis des Rayons X a été doublée par suite du fractionnement et de l'espacement de la dose d'irradiation en 10 parties égales et avec un repos de 48 heures entre chaque séance ; cette même tolérance s'est trouvée augmentée de 33 % à la suite des modifications de l'état biologique, apportées par le régime cutané.

Ayant été dans l'impossibilité de poursuivre nos expériences plus avant par suite de causes matérielles, nous n'avons pu constater la proportion existant entre la tolérance d'animaux préparés irradiés au moyen de doses fractionnées et celle d'animaux non préparés irradiés dans les mêmes conditions. Mais cependant nous nous croyons en droit, vu l'ensemble de nos résultats, de conclure que l'écart thérapeutique entre les radiosensibilités des tissus à

accroissements continus et celles des tissus tégumentaires et vasculo-conjonctifs se trouvera renforcé dans son augmentation consécutive au comportement divergent vis-à-vis du facteur temps par la modification dans la force constitutionnelle, apportée par le régime à hormones cutanées.

Répondant au but que nous avons visé, nous pouvons poser la conclusion que l'effet protecteur déterminé par l'ingestion d'extrait opothérapique cutané ne s'exerce nullement d'une façon directe et spécifique sur des éléments cellulaires radiosensibles, mais se manifeste par un accroissement du pouvoir défensif de l'organisme entier, résultant d'une décharge de substances lipidiques de réserve et de déchets accumulés principalement dans la peau, les glandes génitales, les surrénales et le passage de ces produits idiogènes dans le sang.

Le fractionnement du rayonnement d'une part, la préparation du sujet au moyen d'hormones cutanées d'autre part, occasionnent une action protectrice élective sur le tissu cutané et les organes vasculo-conjonctifs normaux, vis-à-vis d'irradiations à pouvoir destructeur, prononcé tout en sauvegardant l'effet thérapeutique utile du rayonnement administré par doses massives et uniques sur les tissus à accroissement continu.

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

(2) Ancel et Bouin. — *Rayons X et glandes génitales :* Presse Médicale, 10 avril 1907.

(77) Auclair. — *Vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine.* Masson, Paris, 1930. — Presse Médicale, 19 mars 1927.

(45) Auler. — Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer, 1926, p. 190.

(24) Behring et Meyer. *Experimentelle Untersuchungen über die Sensibilisierung gegen Röntgenstrahlen mittels Wärmedurchstrahlung.* Münch. Med. Woch., 1911, N° 19, S. 1000.

(15) Benoit. — *Sur une méthode permettant de mesurer la masse absolue du tissu interstitiel testiculaire.* C. R. Soc. Biol. 1922, 87, p. 1385.

(12) Bergonié et Tribondeau. — *Action des Rayons X sur le testicule du rat blanc.* C. R. Soc. Biol., 12 nov. 1904.
— *Action des Rayons X sur le testicule du rat blanc.* C. R. Soc. Biol., 17. 12. 1904 et 21. 1. 1905.
— *Action des Rayons X sur les spermatozoïdes de l'homme.* C. R. Soc. Biol., 17. 12. 1904.
— *Aspermatogénèse expérimentale après une seule exposition aux Rayons X.*, C. R. Soc. Biol., 11. 2. 1905 et 8. 4. 1905.
— *Lésions du testicule obtenues avec des doses croissantes de Rayons X. Comment se produisent-elles ?* C. R. Soc. Biol., 17. 6. 1905.
— *Action des Rayons X sur le testicule.* Arch. d'Elec. Méd. N° 200, 201, 202 et 203, 1906.
— *Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essais de fixation d'une technique rationnelle.* C. R. Soc. Biol., 1906, 59, p. 983.

(23) Bernd et Müller (Christ.). — Voir : Wetterer : *Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie.* Bd. I, 1922, Keim et Nemmich, Verlag, S. 295.

(66) Billon. — Voir Stassano.

(30) Blair-Bell. — *Traitement du cancer par le Plomb :* Bull. Assoc. franç., étude du cancer 1926, p. 187, 1924, p. 77.

(13) Blanc. — *Action des Rayons X sur le testicule.* Thèse Lyon, 1906.
— Voir : Regaud.

(40) Boez. — Voir : Borrel.

(40) Borrel, Coulon et Boez. — *Action des différents métaux (spécialement du Plomb) sur les tumeurs greffées de rats par l'ionothérapie* : C. R. Soc. Biol., t. 87, 25. 11. 1922, p. 1118.

— *Emploi de Plomb colloïdal dans le cancer :* Bull. Assoc. franç., étude du cancer 1923, p. 36.

(5) Bouin, Prenant et Maillard. — Traité d'Histologie, t. I : Cytologie générale et spéciale. Paris, 1904.

(2) Bouin. — Voir Ancel.

(5) Bouin et Ancel. — *L'apparition et le maintien des caractères sexuels secondaires et de l'activité génitale ne sont pas conditionnés par les cellules séminales.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, N° 6, 1904 et C. R. Soc. Biol., t. 89, p. 175, 1923.

(71) Bouin — *Phénomènes cytologiques anormaux dans l'histogénèse et l'atrophie expérimentale du tube séminifère.* Thèse, Nancy, 1897.

(3) Bratiani Serban. — C. R. Soc. Biol., 7. 3. 1930, N° 9.

(29) Büpstenbinder. — *La chimiothérapie du cancer.* Naturwiss. Rundschau, Chem. Zeit 1928, t. 17, N° 1 et 2, p. 1 à 6.

(54) Burrows, Jorstad and Ernst. — Journal Rad. et Electr. Paris, 1928, p. 393.

(10) Buschke und Schmidt. — *Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Drüsen.* Deutsche Med. Woch., 30. 3. 1905.

(80) Carles et Leuret. — *Tuberculose et choline.* Progrès médical, N° 44, 30. 10. 1930.

(55) Caspari et Ottensooser. — *Ueber den Einfluss der Kost auf das Wachstum von Impfgeschwüren.* Zeitschr. f. Krebsforschung, t. 32, N° 1 et 2, 1930, p. 74.

(39) Chauffard, Laroche et Grigaut. — C. R. Soc. Biol., 1912, p. 23.

(47) Christen. — *Ueber die physikalischen und physiologischen Grundlagen der Tiefentherapie.* Strahlentherap. 1912, I, S. 51.

Ueber biologische Strahlenwirkungen. Strahlentherapie, 1919 Bd. 9, S. 590.

(31) Cooke et Cock. — *Emploi du plomb colloïdal dans les cancers :* Bull. Ass. franç., étude du cancer, 1926, p. 190.

(35) Costolow. — Voir : Soiland.

(40) Coulon. — Voir : Borrel.

(73) Dorn. — *Arbeiten der naturforschenden Gesellschaft Halle,* 20.1.1900.

(14) Dubreuil. — Voir : Regaud.

(54) Ernst. — Voir : Burrows.

(72) Exner. — Voir : Wetterer : Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie, Bd. I, 1922, S. 294.

(18) Ferroux et Regaud. — *Est-il possible de stériliser le testicule du lapin adulte par une dose massive de Rayons X sans produire de lésions graves de la peau ?* C. R. Soc. Biol., 1927, 21, p. 330-333.

(50) Ferroux. — Voir : Jolly.

(52) Ferroux, Jolly et Lacassagne. — C. R. Soc. Biol., 24 juillet 1926.

(53) Ferroux et Regaud. — *Influence de l'ischémie temporaire sur la radiosensibilité de la peau et de l'épithélium séminal.* C. R. Soc. Biol., 1927, 2, p. 663-665.

(8) Frieben. — *Hodenveränderungen bei Tieren nach Röntgenbestrahlung.* Münch. Med. Woch. 1903, N° 52, S. 2295.

(21) Friedrich. — Voir : Kroenig.

(56) Friedberger et Simke. — *Tumorwachstum und Ernährung :* Zeitschr. f. Krebsforschung, t. 31, N° 4, 1930, S. 43.

(39) Girard. — *Action des ions plomb sur l'évolution des tumeurs de greffe :* Bull. Ass. fr. ét. cancer, 1924, p. 100.
— *Action du nitrate de plomb sur le cancer de greffe.* C. R. Soc. Biol., t. 88, 24, 2. 1923, p. 487.

(39) Girard. — *Le plomb et le cancer :* Progrès médical, N° 47, 19. 11. 1927.

(60) Goodmann. — *Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäuren und Cholesterin durch die Galle.* Beitr. z. Chem. Physiol. 1906, 9, S. 91.

(61) Grigaut. — *Le cycle de la cholestérinémie :* Thèse Méd., Paris, 1913.

(67) Gronberg et Lundberg. — *Action de la lécithine sur le sang :* Acta Medica Scandinavica, 1928, t. 69, f. 1, p. 99.

(25) Hahn. — *Ein Beitrag zur Röntgentherapie.* Fortschr. der Röntgenstrahlen, 1904, 8, S. 120.

(59) Harnist. — *Contribution à l'étude chimique et physiologique de certains extraits de peau obtenus par plasmolyse :* Thèse Pharm. Strasbourg, 1929.

(79) Herrmann. — Voir : Neumann.

(42) Hevesy (von) und Wagner. — Archiv. exper. path. 1930, 149, S. 336.

(51) Holthusen. — *Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung.* Bd. I, Leipzig, 1925, S. 422, etc.
— Deutsch. klin. Wochen. 4, N° 9, 26. 2. 1925, S. 392.

(64) Iscovesco. — *Les lipoïdes,* Paris 1920.
— *Les lipoïdes du corps thyroïde :* C. R. Soc. Biol. 1908, 2, p. 84, 106, 218.

(64) Iscovesco. — *Les lipoïdes des globules rouges :* C. R. Soc. Biol., 1908, 1, p. 269, 324 et 675.
— *Les Homostimulines :* Bull. Soc. méd. Hôp., Paris 1912, 19 juillet.

(46) Jessen. — Voir : Schmidt.

(63) Jobling et Petersen. — *Bacterial Antiferments :* Jour. of exper. Med. 1914, 20, p. 452.
— *Lipoids as inhibitors of Anaphylactic Shock :* Journ. of exper. Med. 1914, p. 468.

(50) Jolly et Ferroux. — C. R. Soc. Biol., 24 janvier 1925.

(52) Jolly. — Voir : Ferroux.

(37) Jona. — *A new method of administaring heavy metals with reference to the treatment of cancer :* Lancet, N° 215, 1928, p. 15.

(54) Jorstad. — Voir : Burrows.

(41) Kahn (Herbert) und Wirth. — Deutsche klin. Woch. 1927, S. 2335.

(43) Kahn (Herbert). — *Behandlung maligner Geschwülste mit radioaktivem Wismuth* (Radium E). Deutsch. Med. Woch. 12. 12. 1930. Jahrgang 56, S. 21.

(21) Kroenig et Friedrich. — *Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie. Urban Schwarzenberg,* 1918.

(81) Lacassagne. — *Modifications du sang déterminées par les Rayons X et les corps radioactifs :* Progrès médical N° 26, 30. 6. 1928, p. 1077.

(52) Lacassagne. — Voir : Ferroux.

(39) Laroche. — Voir : Chauffard.

(36) Lavedan. — *Le traitement des tumeurs malignes par le plomb ; état actuel de la question ;* Paris-Médical, 19e année, N° 11, 1929, p. 272.

(74) Lemoine. — Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1912, p. 208-227.

(65) Lenharz. — *Klinische und experimentelle Beiträge zum Lipoid-problem :* Diss. Méd. Hamburg, 1927.

(48) Lenz. — *Experimentelle Studien über Kombination von Hoch-frequenzströmen und Röntgenstrahlen.* Fortschr. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 17.
— Voir : Reicher.

(34) Loevy et Loiseleur. — *Treatment of cancer by colloidal oxyde of lead.* Rep. Internat. Conf. of cancer, Londres, 1928, p. 246.
— Bull. Assoc. fr. étude cancer, t. 17, 1928, p. 549.

(34) Loiseleur. — Voir : Loevy.

(67) Lundberg. — Voir : Gronberg.

(35) MELAND. — Voir : Soiland.

(24) MEYER (H.). — Voir : Behring.

(58) MEYER (J.). — Voir : Sartory.

(38) MORAX. — Voir : Girard.

(23) MÜLLER. — Voir : Bernd.

(49) MÜLLER. — *Ueber Stand und Ziele der Röntgentiefentherapie der Carcinome.* Strahlentherapie, Bd. 10, 1920.

— *Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirksamkeit künstlich erzeugter Sekundärstrahlen.* Strahlentherapie 1920, Bd. 10, S. 219.

(79) NEUMANN et HERMANN. — Wiener klinische Woch. 1911, N° 12, und Biochem. Zeitschr. 1912, 43, S. 47.

(16) NOGIER. — Voir : Regaud.

(16) NOGIER (Th.) et REGAUD. — *Action des Rayons X sur le testicule du chien. Conditions de la stérilisation complète et définitive.* C. R. Soc. Biol. Paris, 1911, p. 70.

— *Structure cellulaire et structure syncytiale des éléments nourriciers de l'épithélium séminal :* C. R. Assoc. des Anatomistes, 13e Réunion, Paris, 1911, p. 303.

— *Action des Rayons X sur le testicule du chien. Conditions, de la stérilisation complète et définitive :* C. R. Soc. Biol. 1911, t. 70, p. 50.

— *Sur les cellules oviformes de l'épithélium séminal du chat et du chien adultes et sur les relations génétiques de la lignée spermatique avec les cellules nourricières :* C. R. Assoc. des Anatomistes, 13e Réunion, Paris, 1911, p. 305.

— *Sur l'hypertrophie compensatrice de la glande interstitielle du testicule consécutive à la castration unilatérale chez des animaux rœntgenisés.* C. R. Assoc. des Anatomistes, 13e Réunion, 1911, p. 293.

(55) OTTENSOOSER. — Voir : Caspari.

(63) PETERSEN. — Voir : Jobling.

(62) PLATANOFF. — *Le rôle des lipoïdes dans la pathogénie de la tuberculose :* Rev. de la Tuberculose, t. 9, 1928, p. 565.

(6) POLICARD. — Précis d'Histologie physiologique, Paris, 1922.

(76) PRZIBRAM. — Prager Med. Wochenschr. 1912, S. 205.

(1) REGAUD. — *Lésions déterminées par les Rayons de Rœntgen et Becquerel-Curie dans les glandes germinales et dans les cellules sexuelles chez les animaux et chez l'homme.* Assoc. Fr. Avanc. Sc. 1908, 13e section électromédicale.

(4) REGAUD. — *La structure des tubes séminifères et la spermatogénèse chez les mammifères :* Archiv. Anat. microsc., t. 4, 1901, Paris.

(57) Regaud. — *Sur les principes radiophysiologiques de la radiothérapie des cancers :* Acta radiologica, Vol. II, Fasc. 5, N° 63, 15. 11. 1930.

(13) Regaud et Blanc. — *Action des Rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique. Extrême sensibilité des spermatogonies à ces rayons :* C. R. Soc. Biol., 28. 7. 1906.

— *Action tératogène des Rayons X sur les cellules séminales.* C. R. Soc. Biol., 10. 11. 1906.

— *Action des Rayons X sur les divers éléments de l'épithélium séminal :* C. R. Soc. Biol., 15. 12. 1906.

— *Action des Rayons X sur les phénomènes de la vie cellulaire en général d'après les résultats obtenus sur l'épithélium séminal :* C. R. Soc. Biol., 22. 12. 1906.

(1) Regaud et Dubreuil. — *Influence de la Rœntgenisation des testicules sur la structure de l'épithélium séminal et des épididymes sur la fécondité et sur la puissance virile du lapin :* Lyon-Médical, t. 110, 1908, p. 457.

(14) — *Action des Rayons de Rœntgen sur le testicule du lapin. Conservation de la puissance virile et stérilisation.* Archiv. Electric. Méd., 14. 12. 1907, p. 647.

— *Action des Rayons X sur le testicule du lapin ; modification de l'épithélium séminal et état de l'épididyme.* C. R. Soc. Biol., Paris , 1907, t. 63.

— *Action des Rayons X sur le testicule des animaux impubères :* Lyon-Médical, 1908, t. III, p. 413.

(19) Regaud et Ferroux. — *Discordances des effets des Rayons X d'une part dans la peau, d'autre part dans le testicule par le fractionnement de la dose ; diminution de l'efficacité dans la peau, maintien de l'efficacité dans le testicule :* C. R. Soc. Biol. 1927, 2, p. 431-434.

(16) Regaud et Nogier. — *Stérilisation complète et définitive du testicule du rat sans aucune lésion de la peau par une application unique de Rayons X filtrés :* Bull. Ac. Sc., 27 décembre 1909, p. 2398.

— *Sur l'hypertrophie compensatrice de la glande interstitielle du testicule :* C. R. Assoc. Anatomistes Paris, 1911, p. 293.

— *Stérilisation rœntgenienne totale et définitive sans radiodermite des testicules du bélier adulte. Conditions de sa réalisation :* C. R. Soc. Biol. 1911, 70, p. 202.

— *Sur la stérilisation du testicule de chat par les Rayons X. Conditions techniques de sa réalisation :* C. R. Soc. Biol. 1911, 70, p. 5.

(69) Regaud et Tournade. — *Notes histologiques sur les phénomènes régressifs déterminés dans le testicule par l'oblitération du canal déférent :* C. R. Soc. Biol. 1903, N° 37, p. 1662.

— *Sur le sort des spermatozoïdes inclus dans l'épididyme.* C. R. Assoc. Anatomistes, 13e Réunion, Paris, 1911, p. 244.

(48) Reicher et Lenz. — Münch. Med. Woch., 13. 6. 1911 et Deutsche Med. Woch., 4. 1. 1912.

(26) Rohte. — Voir : Wetterer : Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie, Bd. I, 1922.

(47) Rzewnski und Christen. — Voir : Christen.

(58) Sartory (A. et R.) et Meyer (J.). — *Sur la tolérance vis-à-vis des Rayons X des animaux soumis au préalable à un régime lipoïdo-génétique :* C. R. Ac. Méd., t. 100, N° 24, 1928.

(17) Schinz und Slotopolsky. — *Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den in der Entwicklung begriffenen Hoden :* Archiv. f. Mikr. Anat. 1924, 102, p. 363.

— *Experimentelle und histologische Untersuchungen am Hoden :* Deutsche Zeitschr. f. Chirur. 1924, 188, S. 76.

— *Der Röntgenhoden. Ergebnis. der med. Strahlenforschung.* I, 1925, S. 443.

(10) Schmidt. — Voir : Buschke.

(46) Schmidt und Jesen. — *Experimentelle Untersuchungen über Desensibilisierung.* Röntgentaschenbuch von Sommer, 1911, Bd. III.

— Voir : Rieder-Rosenthal : Lehrbuch der Röntgenkunde, 3, S. 70, Barth, Leipzig, 1922.

(7) Schönberg (Albert). — *Ueber eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere :* Münch. Med. Woch., 27. 10. 1903, S. 1859.

(22) Schwartz. — *Zur Frage der Sekundärstrahlentherapie :* Wien. klin. Woch. 1913, S. 1899.

— *Ueber Desensibilisierung gegen Röntgen- und Radiumstrahlen :* Münch. med. Woch. 1909, N° 24.

— *Desensibilisierung und Sensibilisierung in der Röntgentherapie :* Voir Rieder-Rosenthal : Lehrbuch der Röntgenkunde, Pd. 3, Barth, Leipzig, 1922.

(9) Seldin. — *Ueber die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe und Gewebe :* Diss. Kœnigsberg, 1904.

— *Fortschritte auf dem Gebiete d. Röntgenstrahlen :* 1904, t. 7, H. 6, S. 322.

(56) Simke. — Voir Friedberg.

(17) Slotopolsky. — Voir Schinz

(35) Soiland, Costolow and Meland. — *Colloidal Lead combined with X-Rays and Radium in treatment of cancer :* Journal Americ. med. Assoc., janvier 1929, N° 2, p. 104.

(68) Sokoloff (Boris). — *Contribution au problème de la radiosensibilité :* C. R. Soc. Biol., 1927, t. 97, p. 1620.

(66) Stassano et Billon. — C. R. Ac. Sc., Paris, 1902, Vol. 134.

(70) Stieve. — *Das Verhältnis der Zwischenzellen zum generativen Anteil im Hoden der Dohle :* Archiv. f. Entw. Mech., 1919, 45, S. 455.
— *Vergleichende physiologisch-anatomische Beobachtungen über die Zwischenzellen des Hodens :* Pflügers Archiv., 1923, 200, S. 470.

(78) Suranyi et Szalai. — Zeitschr. f. Immunitätsf., t. 49, nov. 1926, S. 166.

(12) Tribondeau. — Voir : Bergognié.

(75) Troisier. — Presse Médicale, 1912, p. 1081.

(33) Ullmann. — *Lead Treatment of cancer :* Surg. gynec. Obstetr., t. 42, Chicago, 1928, p. 119.
— *Colloidal Lead and Irradiation in the Treatment of cancer :* Jour. american. med. Association, N° 1, 1929, p. 18
— Bull. Assoc. franç. et. cancer, 1926, p. 190.

(11) Villemin. — *Rayons X et activité génitale ;* C. R. Ac. Sc., 19. 3. 1906, p. 723.
— *Sur la régénération de la glande séminale après destruction par les Rayons X :* C. R. Soc. Biol., 23. 6. 1906, p. 1076.

(42) Wagner. — Voir : Hevesy.

(28) Werner. — *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe und die Rolle des Lezithins bei derselben :* Zentralbl. f. Chirur., 1904, N° 43.
— Mitteil. a. d. Grenzgebiet. der Med. u. Chirurg., Bd. 20, H. 1.
— *Zur lokalen Sensibilisierung u. Immunisierung der Gewebe gegen die Wirkung der Radiumstrahlen :* Deutsch. med. Woch., 1905, N° 27 et 28.
— *Die Strahlentherapie bösartiger Neubildungen innerer Organe :* Strahlentherapie, Bd. 5.

(27) Wichmann. — *Ueber Versuche der Sensibilisierung :* Aerzt. Ver. Hamburg, 26. 11. 1907 et Münchn. med. Woch., 1907, S. 2506.
— *Sensibilisierung innerer Organe :* Fortschr. auf d. Röntgenstrahlen, 1918, 12, S. 128.

(20) Wigoder. — *Action des Rayons X sur les testicule :* Journ. de Rad. et d'Électr., janvier 1930.

(41) Wirth. — Voir Kahn.

(32) Wood. — *Le traitement combiné par le plomb et la radiothérapie :* Journ. of amer. Association med., 89, N° 15, 8. 10. 1927, p. 1026.

(44) Zadik. — Therap. Gegenwart, 1928, H. 3, und Zeitschr. für Krebsforsch., 1930, 30, S. 473.

TABLE DES FIGURES

Pages

Graphique n° 1. — Courbe montrant l'évolution des lésions cutanées consécutives à des irradiations à différentes doses uniques ou fractionnées sur des animaux témoins et des animaux préparés 50

Graphique n° 2. — Courbes montrant l'action des Rayons X sur les testicules de lapin occasionnée par des irradiations à dose unique et massive 65

Graphique n° 3. — Courbes montrant l'action des Rayons X sur les testicules de lapins occasionnée par des irradiations à différentes doses uniques ou fractionnées..... 70

Fig. 1. — Schéma généalogique de la lignée spermatique d'après Regaud 13

Fig. 2. — Testicule du lapin n° 60; Régénération complète avec abondante et active élaboration spermatique 54

Fig. 3. — Testicule du lapin n° 61 r : Absence de spermatogonies, spermatocytes en dégénérescence à l'état de pyknose et de chromatolyse. Démarcation peu nette entre spermatocytes et spermatides..... 55

Fig. 4. — Lapin n° 62 : Testicule avec tubes séminifères, renfermant des cellules de Sertoli non modifiées et des spermatogonies jeunes..... 56

Fig. 5. — Testicule du lapin n° 63: Tubes séminifères renfermant des cellules de Sertoli normales et des cellules à noyaux irréguliers et polymorphes, très acidophiles : préstade des spermatogonies..... 57

Fig. 6. — Testicule du lapin n° 63 : tubes séminifères ne renfermant que des cellules de Sertoli et des spermatides 57

Pages

Fig. 7. — Testicule du lapin nº 63 *a* : Cellules de Sertoli; rares spermatogonies et spermatocytes à l'état de pyknose. La plupart des canalicules renferment des spermatides et des spermatozoïdes; remarquer aussi des cellules géantes dérivant des spermatides en dégénérescence..... 58

Fig. 8. — Testicule du lapin nº 73 : Tubes séminifères atrophiques; cellules de Sertoli guère altérées. Absence des autres cellules de la lignée séminale.... 58

Fig. 9. — Testicule du lapin nº 64 *a* : Tubes séminifères dont la lignée séminale est représentée par des spermatocytes et des spermatides..... 67

Fig. 10. — Testicule du lapin nº 65 *a* : Présence de cellules de Sertoli. Les spermatides présentent de grandes variations dans leur volume; état d'anisocytose; présence de spermatozoïdes..... 68

Fig. 11. — Testicule du lapin nº 68 *a* : Cellules de Sertoli et cellules de la lignée séminale en état sensiblement normal..... 74

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 5

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE 11

CHAPITRE Ier

Structure histologique du testicule normal 11

CHAPITRE II

Recherches antérieures aux nôtres ayant trait à l'action des Rayons X sur les testicules 15

CHAPITRE III

Essais entrepris avant nos recherches destinés à augmenter ou à diminuer la radiosensibilité des tissus vivants en faisant appel à des phénomènes physiques ou chimiques modificateurs, résultant d'une préparation préalable 25

a) Action de la pression et de la chaleur
b) Action des substances photochimiques
c) Action de la choline
d) Action des métaux lourds
e) Action de l'adrénaline
f) Action d'un courant électrique de haute fréquence
g) Action de l'ischémie
h) Action des vitamines

CHAPITRE IV

L'extrait opothérapique cutané employé au cours de notre travail : sa préparation, sa composition, son action biologique 33

DEUXIEME PARTIE

Pages

Recherches personnelles 37

Chapitre Ier

Les méthodes et techniques employées au cours de notre travail 37

A) Les animaux qui ont servi dans nos expériences.... 37

B) Mode de fixation des animaux et d'observation des radiolésions 38

C) Techniques histologiques employées dans nos recherches 39

D) Techniques d'irradiation et doses employées 40

Chapitre II

Phénomènes apportés par l'irradiation sur le tissu cutané en fonction du mode d'application du rayonnement et de l'état biologique de l'animal..... 41

A) Expériences au moyen d'irradiations à dose unique et massive sur la peau du lapin non préparé

B) Expériences au moyen d'irradiations à dose identique mais fractionnée et espacée, sur la peau du lapin non préparé

C) Expériences au moyen d'irradiations sur la peau de lapins préparés par un régime à hormones cutanées

D) Conclusions concernant l'action des Rayons X sur la peau du lapin

Chapitre III

Phénomènes apportés par l'irradiation sur la glande génitale mâle du lapin ou du cobaye en fonction du mode d'application du rayonnement et de l'état biologique de l'animal.... 53

A) Irradiation au moyen de doses de Rayons X uniques et massives 54

a) Analyses histologiques 54

b) Examen cytologique 58

c) Observations générales 60

1° Variations des lésions testiculaires suivant l'intensité de l'irradiation 60

2° Action des Rayons X sur le syncytium nourricier 60

3° Action des Rayons X sur les cellules de la lignée spermatique : Spermatogonies 61
Spermatocytes et spermatides.. 62
Spermatozoïdes 62

Pages

4° Action des Rayons X sur la glande interstitielle 62

5° Action des Rayons X sur l'épididyme..... 62

d) Déductions définitives sur l'action d'une dose de Rayons X appliquée par une irradiation unique et massive sur le testicule du lapin..... 62

B) Irradiation au moyen de doses de Rayons X fractionnées et espacées..... 66

a) Analyses histologiques 66

b) Déductions définitives sur l'action d'une dose de Rayons X appliquée par fractionnement et espacement sur le testicule du lapin..... 69

C) Irradiation au moyen de doses de Rayons X fractionnées et étalées sur des testicules d'animaux préparés par un régime alimentaire renfermant des hormones cutanées 72

a) Analyses histologiques 72

b) Déductions définitives concernant l'effet des Rayons X sur des animaux préalablement soumis au régime cutané..... 75

c) Vue d'ensemble sur nos expériences effectuées au moyen de testicules de lapin..... 76

d) Expériences concernant l'action des Rayons X sur les testicules de cobaye..... 79

CHAPITRE IV

Essai d'interprétation relative à l'effet de l'extrait cutané sur les réactions biologiques de l'organisme animal et leurs modifications 81

A) Modifications biologiques dues au régime cutané.... 81

B) Modifications amenées dans le sang par une irradiation active 84

C) Conclusions à déduire de ces faits..... 87

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 89

A) Constatations générales sur l'irradiation de la glande séminale mâle..... 89

B) Constatations particulières comparant l'effet des Rayons X sur la peau et sur la glande génitale d'animaux préparés et non préparés, soumis à des rayonnements soit uniques, soit fractionnés..... 90

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES 97

TABLE DES FIGURES..... 105

TABLE DES MATIÈRES..... 107

Vu,
Strasbourg, le 27 février 1931
Le Président du Jury
A. SARTORY.

Vu et approuvé,
Strasbourg, le 28 février 1931
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
F. JADIN.

Vu et permis d'imprimer,
Strasbourg, le 2 mars 1931
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Chr. PFISTER.

IMPRIMERIE DES DERNIÈRES NOUVELLES DE STRASBOURG